

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Jomil 6 mg/0,4 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 6 mg solifenacínim-sukcinátu, čo zodpovedá 4,5 mg solifenacínu a 0,4 mg tamsulozínium-chloridu, čo zodpovedá 0,37 mg tamsulozínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s riadeným uvoľňovaním.

Každá tableta je červená, filmom obalená, okrúhla, bikonvexná s priemerom približne 9 mm, s vyrazeným „T7S“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne závažných až závažných príznakov poruchy uskladňovania moču (urgencia, zvýšená frekvencia močenia) a príznakov poruchy vyprázdňovania moču súvisiacich s benígnou hyperpláziou prostaty (BHP) u mužov, ktorí nedostatočne odpovedajú na monoterapiu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí muži, vrátane starších pacientov*

Jedna tableta Jomilu (6 mg/0,4 mg) jedenkrát denne užívaná perorálne s jedlom alebo bez jedla.

Maximálna denná dávka je jedna tableta Jomilu (6 mg/0,4 mg).

##### Osobitné skupiny pacientov

*Porucha funkcie obličiek*

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetické vlastnosti Jomilu nebol skúmaný. Vplyv na farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv je však dobre známy (pozri časť 5.2). Jomil môžu užívať pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min). Pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) je potrebné liečiť so zvýšenou opatrnosťou a maximálnou dennou dávkou u týchto pacientov je jedna tableta Jomilu (6 mg/0,4 mg) (pozri časť 4.4.).

*Porucha funkcie pečene*

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetické vlastnosti Jomilu nebol skúmaný. Vplyv na farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv je však dobre známy (pozri časť 5.2). Jomil môžu užívať pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≤ 7). Pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7-9) je potrebné liečiť so zvýšenou

opatrnosťou a maximálnou dennou dávkou u týchto pacientov je jedna tableta Jomilu (6 mg/0,4 mg). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) je užívanie Jomilu kontraindikované (pozri časť 4.3).

*Stredne silné a silné inhibitory cytochrómu P450 3A4*

Maximálna denná dávka Jomilu má byť obmedzená na jednu tabletu (6 mg/0,4 mg). Jomil je potrebné podávať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov, ktorí sú súčasne liečení stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A4, napr. verapamilom, ketokonazolom, ritonavírom, nelfinavírom, itraconazolom (pozri časť 4.5).

*Pediatrická populácia*

Jomil nie je indikovaný deťom a dospelým.

Spôsob podania

Tableta sa musí prehltnúť celá, neporušená bez hryzenia a žuvania. Tableta sa nemá drviť.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Pacienti s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pacienti podstupujúci hemodialýzu (pozri časť 5.2),
- pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2),
- pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sú zároveň liečení silným inhibítorom cytochrómu P450 (CYP) 3A4, napr. ketokonazolom (pozri časť 4.5),
- pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí sú zároveň liečení silným inhibítorom CYP3A4, napr. ketokonazolom (pozri časť 4.5),
- pacienti so závažnými gastrointestinálnymi ochoreniami (vrátane toxického megakolónu), myasténiou gravis alebo glaukómom s uzavretým uhlom a pacienti s rizikom výskytu týchto ochorení,
- pacienti s anamnézou výskytu ortostatickej hypotenzie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

So zvýšenou opatrnosťou je potrebné užívať solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid u pacientov so:

- závažnou poruchou funkcie obličiek,
- rizikom retencie moču,
- gastrointestinálnymi obštrukčnými poruchami,
- rizikom zníženej gastrointestinálnej motility,
- hiátovou herniou/gastroezofágovou refluxovou chorobou a/alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky, ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť ezofagitídu (napr. bisfosfonáty),
- autonómnou neuropatiou.

Pacient má byť vyšetrený, aby sa vylúčila prítomnosť iných ochorení, prejavujúcich sa rovnakými príznakmi ako benígna hyperplázia prostaty.

Pred začatím liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom sa majú vylúčiť iné príčiny častého močenia (zlyhávanie srdca alebo obličkové ochorenie). V prípade zistenia infekcie močovej sústavy je potrebné začať s vhodnou antibakteriálnou liečbou.

U pacientov s rizikovými faktormi, ako je syndróm dlhého intervalu QT v anamnéze a hypokaliémia, ktorí sú liečení solifenacínium-sukcinátom, bolo pozorované predĺženie intervalu QT a vznik Torsade de Pointes.

U niektorých pacientov liečených solifenacínium-sukcinátom a tamsulozínom bol hlásený výskyt angioedému s obštrukciou dýchacích ciest. Pri výskyte angioedému sa má používanie solifenacínium-

sukcinátu/tamsulozínium-chloridu ukončiť a liečba sa opätovne nemá začínať. Má byť použitá vhodná liečba a/alebo prijaté vhodné opatrenia.

Anafylaktické reakcie boli hlásené u niektorých pacientov liečených solifenacínium-sukcinátom. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú anafylaktické reakcie, sa má ukončiť užívanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu a má sa začať s vhodnou liečbou a/alebo sa majú prijať vhodné opatrenia.

Podobne ako v prípade užívania iných antagonistov alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorov, môže dôjsť v jednotlivých prípadoch počas liečby tamsulozínom k poklesu krvného tlaku, čo v zriedkavých prípadoch môže vyvolať synkopu. Pacienti začínajúci liečbu solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom majú byť upozornení, aby si v prípade prvých prejavov ortostatickej hypotenzie (závrat, slabosť) sadli alebo ľahli až do vymiznutia príznakov.

U niektorých pacientov, ktorí sú alebo boli liečení tamsulozínium-chloridom bol počas operácie katarakty a glaukómu pozorovaný „peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky“ (IFIS, variant syndrómu malej zrenice). IFIS môže zvyšovať riziko očných komplikácií počas a po operácii. Preto sa neodporúča začať liečbu solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom u pacientov s plánovanou operáciou katarakty alebo glaukómu. Prerušenie liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom 1-2 týždne pred operáciou katarakty alebo glaukómu sa považuje za prospešné, ale skutočný prínos ukončenia liečby nebol potvrdený. Počas predoperačného vyšetrenia pacienta má oftalmológ a chirurg, vykonávajúci operáciu katarakty alebo glaukómu vziať do úvahy to, či je alebo bol pacient liečený solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom, aby boli zabezpečené zodpovedajúce opatrenia na zvládnutie IFIS počas operácie.

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa má používať opatrne v kombinácii so stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.5) a nemal by sa používať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom u pacientov, ktorí majú fenotyp pomalého metabolizátora CYP2D6, alebo ktorí užívajú silné inhibítory CYP2D6, napr. paroxetín.

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežná liečba inými liekmi s anticholinergickými vlastnosťami môže mať za následok výraznejší terapeutický účinok a nežiaduce účinky. Medzi ukončením liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom a prechodom na inú anticholinergickú liečbu sa má dodržať interval približne jeden týždeň. Terapeutický účinok solifenacínu sa môže znížiť pri súbežnom podávaní agonistov cholinergného receptora.

#### Interakcie s inhibítormi CYP3A4 a CYP2D6

Súbežné podávanie solifenacínu s ketokonazolom (silný inhibítor CYP3A4) (200 mg denne) viedlo k 1,4-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$  a 2,0-násobnému zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) solifenacínu, zatiaľ čo ketokonazol v dávke 400 mg/deň viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$  a 2,8-násobnému zväčšeniu AUC solifenacínu.

Súbežné podávanie tamsulozínu s ketokonazolom v dávke 400 mg/deň viedlo k 2,2-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$  a 2,8-násobnému zväčšeniu AUC tamsulozínu.

Keďže súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4, ako sú ketokonazol, ritonavir, nelfinavir a itrakonazol môže viesť k zvýšenej expozícii solifenacínu aj tamsulozínu, solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa má používať opatrne v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4. Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa nemá podávať spolu so silnými inhibítormi CYP3A4 pacientom, ktorí majú fenotyp pomalého metabolizátora CYP2D6, alebo ktorí už užívajú silné inhibítory CYP2D6.

Súbežné podávanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu s verapamilom (stredne silný inhibítor CYP3A4) viedlo k približne 2,2-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$  a zväčšeniu AUC tamsulozínu a približne 1,6-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$  a zväčšeniu AUC solifenacínu. Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa má používať opatrne v kombinácii so stredne silnými inhibítormi CYP3A4.

Súbežné podávanie tamsulozínu so slabým inhibítorom CYP3A4, cimetidínom, (400 mg každých 6 hodín) viedlo k 1,44-násobnému zväčšeniu AUC tamsulozínu, zatiaľ čo hodnota  $c_{max}$  sa významne nezmenila. Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa môžu užívať spolu so slabými inhibítormi CYP3A4.

Súbežné podávanie tamsulozínu so silným inhibítorom CYP2D6 paroxetínom (20 mg/deň) viedlo k 1,3-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$  a 1,6-násobnému zväčšeniu AUC tamsulozínu. Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa môžu užívať s inhibítormi CYP2D6.

Vplyv indukcie enzýmov na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu a tamsulozínu nebol skúmaný. Keďže solifenacín a tamsulozín sú metabolizované CYP3A4, existuje možnosť farmakokinetických interakcií s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín), ktoré môžu znížiť plazmatickú koncentráciu solifenacínu a tamsulozínu.

### Ďalšie interakcie

Nasledujúce tvrdenia vychádzajú z údajov dostupných pre jednotlivé liečivá.

#### *Solifenacín*

- Solifenacín môže znížiť účinok liečiv, ktoré stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, ako napr. metoklopramid a cisapridu.
- *In vitro* štúdie so solifenacínom preukázali, že solifenacín v terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4. Preto sa interakcie medzi solifenacínom a liečivami metabolizovanými týmito CYP enzýmami nepredpokladajú.
- Užívanie solifenacínu neovplyvňovalo farmakokinetiku R-warfarínu alebo S-warfarínu alebo ich účinok na protrombínový čas.
- Nebol preukázaný žiadny vplyv užívania solifenacínu na farmakokinetické vlastnosti digoxínu.

#### *Tamsulozín*

- Súbežné podávanie s inými antagonistami alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorov môže viesť k hypotenzívnym účinkom.
- *In vitro* nemajú diazepam, propranolol, trichlórmetiazid, chlórمدadinón, amitriptylín, diklofenak, glibenklamid, simvastatín ani warfarín vplyv na zmeny voľnej frakcie tamsulozínu v ľudskej plazme. Rovnako nemá tamsulozín vplyv na zmeny voľnej frakcie diazepamu, propranololu, trichlórmetiazidu ani chlórمدadinónu. Diklofenak a warfarín však môžu zvýšiť rýchlosť eliminácie tamsulozínu.
- Súbežné podávanie furosemidu spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií tamsulozínu, ale keďže koncentrácie zostávajú v normálnom rozsahu, súbežné užívanie je možné.
- *In vitro* štúdie s tamsulozínom preukázali, že v terapeutických koncentráciách tamsulozín neinhibuje CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4. Preto sa interakcie medzi tamsulozínom a liečivami metabolizovanými týmito CYP enzýmami nepredpokladajú.
- Pri súbežnom podávaní tamsulozínu s atenololom, enalaprilom alebo teofylínom neboli pozorované žiadne interakcie.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Fertilita

Vplyv solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu na fertilitu nebol stanovený. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne škodlivé účinky solifenacínu alebo tamsulozínu na fertilitu a včasný embryonálny vývin (pozri časť 5.3).

Poruchy ejakulácie boli zaznamenané v krátkodobých a dlhodobých klinických skúšaníach s tamsulozínom. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady poruchy ejakulácie, spätná ejakulácia a zlyhanie ejakulácie.

### Gravidita a dojčenie

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid nie sú indikované ženám.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyvoch solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť informovaní o možnom výskyte závratov, rozmazaného videnia, únavy a menej často ospalivosti, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môžu spôsobovať anticholinergické nežiaduce účinky, obvykle miernej alebo strednej závažnosti. Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v priebehu klinických skúšaní pri vývoji solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu patrili sucho v ústach (9,5 %), po ňom nasledovala obštipácia (3,2 %) a dyspepsia (vrátane abdominálnej bolesti; 2,4 %). Medzi ďalšie nežiaduce účinky patria závraty (vrátane vertiga; 1,4 %), rozmazané videnie (1,2 %), únava (1,2 %) a poruchy ejakulácie (vrátane retrográdnej ejakulácie; 1,5 %). Akútna retencia moču (0,3 %, menej časté) je najzávažnejší nežiaduci účinok lieku, ktorý bol pozorovaný v priebehu liečby solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom počas klinických skúšaní.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nižšie uvedenej tabuľke stĺpec „frekvencia solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid“ udáva nežiaduce účinky liečiv, ktoré boli pozorované počas dvojito-zaslepených klinických skúšaní uskutočnených počas vývoja lieku so solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom (na základe hlásení o nežiaducich udalostiach súvisiacich s liečbou, ktoré boli hlásené najmenej dvomi pacientmi a vyskytli sa s vyššou frekvenciou než pri liečbe placebom v rámci dvojito-zaslepených skúšaní).

Stĺpce „solifenacín frekvencia“ a „tamsulozín frekvencia“ udávajú nežiaduce účinky (ADRs) hlásené v minulosti pre jednotlivé zložky (ako sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) solifenacínu v dávkach 5 a 10 mg a tamsulozínu v dávke 0,4 mg), ktoré sa takisto môžu vyskytnúť pri užívaní lieku so solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom (niektoré z nich neboli počas klinického vývoja lieku so solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom pozorované).

Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov (SOC) /Preferovaný termín (PT) | Frekvencia ADR pozorovaných počas vývoja lieku so solifenacíniu m-sukcinátom/tamsulozíniom -chloridom | Frekvencia ADR pozorovaných pri jednotlivých liečivách |                    |
|---|---|--|--------------------|
|   |   | Solifenacín 5 mg a 10 mg#                              | Tamsulozín 0,4 mg# |
| <b>Infekcie a nákazy</b>                                  |   |  |                    |
| Infekcie močových ciest                                   |   | Menej časté  |                    |
| Cystitída   |   | Menej časté  |                    |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                         |   |  |                    |
| Anafylaktická reakcia                                     |   | Neznáme *  |                    |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                       |   |  |                    |
| Znížená chuť do jedla                                     |   | Neznáme *  |                    |
| Hyperkaliémia   |   | Neznáme *  |                    |
| <b>Psychické poruchy</b>                                  |   |  |                    |
| Halucinácie   |   | Veľmi zriedkavé*                                       |                    |
| Stav zmätenosti   |   | Veľmi zriedkavé*                                       |                    |
| Delírium  |   | Neznáme *  |                    |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                          |   |  |                    |
| Závraty   | Časté   | Zriedkavé*   | Časté              |
| Somnolencia   |   | Menej časté  |                    |
| Poruchy chuti   |   | Menej časté  |                    |
| Bolesť hlavy  |   | Zriedkavé*   | Menej časté        |
| Synkopa   |   |  | Zriedkavé          |
| <b>Poruchy oka</b>  |   |  |                    |
| Rozmazané videnie   | Časté   | Časté  | Neznáme*           |
| Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS)               |   |  | Neznáme**          |
| Suché oči   |   | Menej časté  |                    |
| Glaukóm   |   | Neznáme *  |                    |
| Zhoršenie zraku   |   |  | Neznáme*           |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                  |   |  |                    |
| Palpitácie  |   | Neznáme *  | Menej časté        |
| Torsade de Pointes  |   | Neznáme*   |                    |
| Predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme             |   | Neznáme*   |                    |
| Atriálna fibrilácia                                       |   | Neznáme*   | Neznáme*           |
| Arytmia   |   |  | Neznáme*           |
| Tachykardia   |   | Neznáme*   | Neznáme*           |
| <b>Poruchy ciev</b>                                       |   |  |                    |
| Ortostatická hypotenzia                                   |   |  | Menej časté        |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>    |   |  |                    |
| Rinitída  |   |  | Menej časté        |
| Sucho v nose  |   | Menej časté  |                    |
| Dyspnoe   |   |  | Neznáme*           |
| Dysfónia  |   | Neznáme*   |                    |
| Epistaxa  |   |  | Neznáme*           |

| Trieda orgánových systémov (SOC) /Preferovaný termín (PT)           | Frekvencia ADR pozorovaných počas vývoja lieku so solifenacíniom-<br>sukcinátom/tamsulozíniom-<br>chloridom | Frekvencia ADR pozorovaných pri jednotlivých liečivách |                    |
|---|---|--|--------------------|
|   |   | Solifenacín 5 mg a 10 mg#                              | Tamsulozín 0,4 mg# |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                          |   |  |                    |
| Sucho v ústach  | Časté   | Veľmi časté  |                    |
| Dyspepsia   | Časté   | Časté  |                    |
| Zápcha  | Časté   | Časté  | Menej časté        |
| Nauzea  |   | Časté  | Menej časté        |
| Bolesť brucha   |   | Časté  |                    |
| Gastroezofágová refluxová choroba                                   |   | Menej časté  |                    |
| Hnačka  |   |  | Menej časté        |
| Sucho v hrdle   |   | Menej časté  |                    |
| Vracanie  |   | Zriedkavé*   | Menej časté        |
| Obštrukcia hrubého čreva  |   | Zriedkavé  |                    |
| Fekálna impakcia  |   | Zriedkavé  |                    |
| Ileus   |   | Neznáme*   |                    |
| Žalúdočné ťažkosti  |   | Neznáme*   |                    |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                              |   |  |                    |
| Porucha funkcie pečene  |   | Neznáme*   |                    |
| Výsledky testov pečeňových funkcií mimo normy                       |   | Neznáme*   |                    |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                            |   |  |                    |
| Pruritus  | Menej časté   | Zriedkavé*   | Menej časté        |
| Suchá koža  |   | Menej časté  |                    |
| Vyrážka   |   | Zriedkavé*   | Menej časté        |
| Úrtikária   |   | Veľmi zriedkavé*                                       | Menej časté        |
| Angioedém   |   | Veľmi zriedkavé*                                       | Zriedkavé          |
| Stevensov-Johnsonov syndróm   |   |  | Veľmi zriedkavé    |
| Multiformný erytém  |   | Veľmi zriedkavé*                                       | Neznáme*           |
| Exfoliatívna dermatitída  |   | Neznáme*   | Neznáme*           |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivových tkanív</b>    |   |  |                    |
| Svalová slabosť   |   | Neznáme*   |                    |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                            |   |  |                    |
| Retencia moču***  | Menej časté   | Zriedkavé  |                    |
| Problémy pri močení   |   | Menej časté  |                    |
| Porucha funkcie obličiek  |   | Neznáme*   |                    |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                     |   |  |                    |
| Poruchy ejakulácie vrátane spätnej ejakulácie a zlyhanie ejakulácie | Časté   |  | Časté              |
| Priapizmus  |   |  | Veľmi zriedkavé    |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                   |   |  |                    |
| Únava   | Časté   | Menej časté  |                    |
| Periférny edém  |   | Menej časté  |                    |

| Trieda orgánových systémov (SOC) /Preferovaný termín (PT) | Frekvencia ADR pozorovaných počas vývoja lieku so solifenacínium-m-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom | Frekvencia ADR pozorovaných pri jednotlivých liečivách |                    |
|---|---|--|--------------------|
|   |   | Solifenacín 5 mg a 10 mg#                              | Tamsulozín 0,4 mg# |
| Asténia   |   |  | Menej časté        |

# ADR solifenacínu a tamsulozínu zaradené do tejto tabuľky sú tie ADR, ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku obidvoch liečiv

\* z hlásení po uvedení lieku na trh. Pretože tieto príhody boli hlásené spontánne v rámci celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh, ich frekvencia a príčinná súvislosť so solifenacínom alebo tamsulozínom sa nedá spoľahlivo stanoviť.

\*\* z hlásení po uvedení lieku na trh, pozorované počas operácií katarakty a galukómu.

\*\*\* pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

#### Dlhodobá bezpečnosť solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu

Profil nežiaducich účinkov pozorovaný počas 1-ročnej liečby bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný v 12-týždňových klinických skúšaníach. Liek je dobre tolerovaný a s dlhodobým užívaním neboli spojené žiadne špecifické nežiaduce účinky.

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Pre retenciu moču pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní.

#### Starší pacienti

Terapeutickou indikáciou solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu sú stredne závažné až závažné symptómy poruchy uskladňovania moču (urgencia, zvýšená frekvencia močenia) a symptómy poruchy vyprázdňovania moču súvisiace s BHP, postihujúce starších mužov. Klinický vývoj kombinácie solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid sa uskutočnil u pacientov vo veku 45 až 91 rokov s priemerným vekom 65 rokov. Nežiaduce účinky v staršej populácii boli podobné ako v mladšej populácii pacientov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

#### Príznaky

Predávkovanie solifenacínom v kombinácii s tamsulozínom môže potenciálne viesť k závažným anticholinergickým účinkom a akútnej hypotenzii. Najvyššia dávka užitá náhodne počas klinického skúšania predstavovala 126 mg solifenacínium-sukcinátu a 5,6 mg tamsulozínium-chloridu. Táto dávka bola dobre tolerovaná, v priebehu 16 dní bola ako jediný nežiaduci účinok hlásená mierna suchosť v ústach.

#### Liečba

V prípade predávkovania solifenacínom a tamsulozínom má byť pacient liečený aktívnym uhlím. Vhodná je gastrická laváž, ak sa vykoná do 1 hodiny od predávkovania, ale nemá sa vyvolávať vracanie.



Tak ako pri ostatných anticholinergikách, príznaky predávkovania solifenacínom sa môžu liečiť nasledovne:

- Závažné centrálné anticholinergické účinky ako sú halucinácie alebo výrazná excitácia: liečba fyzostigmínom alebo karbacholom.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Respiračná nedostatočnosť: liečba umelou pľúcnou ventiláciou.
- Tachykardia: v prípade potreby symptomatická liečba. Betablokátory sa majú používať opatrne, keďže súbežné predávkovanie tamsulozínom môže potenciálne spôsobiť závažnú hypotenziu.
- Retencia moču: liečba cievkovaním močového mechúra.

Tak ako pri ostatných anticholinergikách, sa má v prípade predávkovania venovať zvláštna pozornosť pacientom so známym rizikom predĺženia intervalu QT (t.j. hypokaliémia, bradykardia a súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT) a pacientom s ochorením srdca v anamnéze (t.j. ischémia myokardu, arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca).

Akútna hypotenzia, ktorá sa môže vyskytnúť po predávkovaní tamsulozínom, sa má liečiť symptomaticky. Keďže je tamsulozín vo vysokej miere viazaný na plazmatické proteíny, účinnosť hemodialýzy je nepravdepodobná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty alfa-adrenergických receptorov  
ATC kód: G04CA53

#### Mechanizmus účinku

Tableta so solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom je fixná kombinácia obsahujúca dve liečivá, solifenacín a tamsulozín. Tieto liečivá účinkujú nezávislým a komplementárnym mechanizmom pri liečbe príznakov dolných močových ciest (LUTS) súvisiacich s BHP a s príznakmi poruchy uskladňovania moču.

Solifenacín je kompetitívny a selektívny antagonist muskarínových receptorov a nemá nijakú významnú afinitu k rôznym iným testovaným receptorom, enzýmom a iónovým kanálom. Solifenacín má najvyššiu afinitu k muskarínovým receptorom  $M_3$ , potom k muskarínovým receptorom  $M_1$  a  $M_2$ .

Tamsulozín je antagonist alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptora (AR). Selektívne a kompetitívne sa viaže na postsynaptické alfa<sub>1</sub>-AR, obzvlášť na podtypy alfa<sub>1A</sub> a alfa<sub>1D</sub> a je silným antagonistom v tkanivách dolného močového traktu.

#### Farmakodynamické účinky

Tablety so solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom obsahujú dve liečivá s nezávislými a komplementárnymi účinkami na LUTS pri BHP s príznakmi poruchy uskladňovania moču: Solifenacín zlepšuje funkčné problémy, ktoré vyplývajú z poruchy uskladňovania moču súvisiace s neneurogénne uvoľneným acetylcholínom, aktivujúcim receptory  $M_3$  v močovom mechúre. Neneurogénne uvoľnený acetylcholín zvyšuje citlivosť senzorickej funkcie urotelu a prejavuje sa urgenciou a častým močením.

Tamsulozín zlepšuje príznaky vyprázdňovania moču (zvyšuje maximálnu rýchlosť prietoku moču) tak, že zmiernuje obštrukciu uvoľnením hladkého svalstva v prostate, hrdle močového mechúra a močovej rúre. Tým zlepšuje tiež príznaky poruchy uskladňovania moču.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola preukázaná v pilotnom klinickom skúšaní fázy 3 u pacientov s LUTS pri BHP s vyprázdňovacími (obštrukčnými) príznakmi a prítomnosťou uskladňovacích (iritačných) príznakov minimálne na tejto úrovni:  $\geq 8$  močení/24 hodín a  $\geq 2$  epizódy urgencie/24 hodín.

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid preukázal oproti placebo štatisticky významné zlepšenie od začiatku po skončení klinického skúšania v dvoch hlavných sledovaných ukazovateľoch, a to celkovom medzinárodnom skóre prostatických symptómov (International Prostate Symptom Score, IPSS) a celkovom skóre urgencie a frekvencie močenia (Total Urgency and Frequency Score, TUFS), a tiež v sekundárnych ukazovateľoch: urgencia, frekvencia močenia, priemerný vymočený objem (na jedno močenie), noktúria, IPSS subskóre močenia, IPSS subskóre uskladňovania, IPSS kvality života (QoL), skóre miery obťažovania OAB (OAB-q Bother score) a skóre kvality života súvisiacej so zdravím (OAB-q HRQoL), vrátane všetkých subskóre (zvládanie choroby, obavy, spánok, sociálne aspekty). Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid preukázali výraznejšie zlepšenie pri porovnaní s tamsulozínom TOCAS v celkovom skóre urgencie a frekvencie močenia (TUFS), a tiež vo frekvencii močenia, priemernom vymočenom objeme (na jedno močenie) a IPSS subskóre uskladňovania. To bolo sprevádzané významným zlepšením v IPSS QoL a OAB-Q HRQoL celkovom skóre vrátane všetkých subskóre. Okrem toho, tak ako sa predpokladalo solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid boli neinferiérne (neboli horšie) v celkovom IPSS skóre voči tamsulozínu TOCAS ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Nižšie uvedené údaje reprezentujú farmakokinetické parametre po opakovanom užití solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu. Štúdia relatívnej biologickej dostupnosti po opakovaných dávkach preukázala, že podávanie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu vedie k porovnateľnej expozícii ako súbežné podávanie rovnakej dávky jednotlivých tabliet so solifenacínom a tamsulozínom formou **systemu riadenej absorpcie po perorálnom podaní** (OCAS).

#### *Absorpcia*

Po opakovanom podaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu kolísal  $t_{max}$  solifenacínu medzi 4,27 a 4,76 hodinami v rozličných skúšaníach;  $t_{max}$  tamsulozínu kolísal medzi 3,47 a 5,65 hodinami. Zodpovedajúce hodnoty  $c_{max}$  solifenacínu sa pohybovali medzi 26,5 ng/ml a 32,0 ng/ml, kým hodnoty  $c_{max}$  tamsulozínu sa pohybovali medzi 6,56 ng/ml a 13,3 ng/ml. Hodnoty AUC solifenacínu sa pohybovali medzi 528 ng.h/ml a 601 ng.h/ml a u tamsulozínu medzi 97,1 ng.h/ml a 222 ng.h/ml. Absolútna biologická dostupnosť solifenacínu je približne 90 %, zatiaľ čo tamsulozín sa podľa odhadu absorbuje 70 % až 79 %.

Pre solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid bola uskutočnená štúdia účinku jedla po podaní jednorazovej dávky nalačno, po nízkokalorických raňajkách s nízkym obsahom tukov a po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov. Po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov bolo pozorované 54 % zvýšenie  $c_{max}$  tamsulozínovej zložky solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu oproti stavu nalačno, kým AUC sa zväčšila o 33 %. Nízkokalorické raňajky s nízkym obsahom tukov neovplyvnili farmakokinetické vlastnosti tamsulozínu. Farmakokinetické vlastnosti solifenacínovej zložky neboli ovplyvnené nízkokalorickými raňajkami s nízkym obsahom tukov ani vysokokalorickými raňajkami s vysokým obsahom tukov.

Súbežné podávanie solifenacínu a tamsulozínu formou OCAS viedlo k 1,19-násobnému zvýšeniu  $c_{max}$  a 1,24-násobnému zväčšeniu AUC tamsulozínu v porovnaní s podávaním samostatných tabliet s tamsulozínom formou OCAS. Nebol zaznamenaný žiadny vplyv tamsulozínu na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu.

#### *Eliminácia*

Po jednorazovom podaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu sa biologický polčas  $t_{1/2}$  solifenacínu pohyboval medzi 49,5 hodinami až 53,0 hodinami a pri tamsulozínine medzi 12,8 hodinami a 14,0 hodinami.

Podanie opakovaných dávok verapamilu 240 mg raz denne súběžnes solifenacínium-sukcinátom/tamsulozínium-chloridom viedlo k 60 % zvýšeniu  $c_{max}$  a 63 % zväčšeniu AUC solifenacínu, kým  $c_{max}$  tamsulozínu sa zvýšila o 115 % a AUC sa zväčšila o 122 %. Zmeny  $c_{max}$  a AUC sa nepovažujú za klinicky významné.

Údaje z populačnej farmakokinetickej analýzy skúšania fázy 3 ukázali, že interpersonálna variabilita vo farmakokinetických vlastnostiach tamsulozínu súvisela s rozdielmi vo veku, telesnej výške a plazmatických koncentráciách  $\alpha_1$ -kyslého glykoproteínu. Vyšší vek a  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín boli spojené so zväčšením AUC, kým väčšia výška bola spojená so zmenšením AUC. Tie isté faktory viedli k podobným zmenám vo farmakokinetických vlastnostiach solifenacínu. Okrem toho, zvýšenie gama-glutamyl-transpeptidázy bolo spojené s väčšími hodnotami AUC. Tieto zmeny AUC sa nepovažujú za klinicky významné.

Informácie o jednotlivých liečivách používaných vo forme samostatných liekov dotvárajú úplnosť farmakokinetických vlastností kombinácie solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid.

#### Solifenacín

##### *Absorpcia*

Pre tablety s obsahom solifenacínu platí, že  $t_{max}$  je nezávislý od dávky a je dosiahnutý za 3 až 8 hodín po opakovanom užití dávky.  $c_{max}$  a AUC sa zväčšuje proporcionálne s dávkou v rozpätí 5 až 40 mg. Absolútna biologická dostupnosť je približne 90 %.

##### *Distribúcia*

Zdanlivý distribučný objem solifenacínu po intravenóznom podaní je približne 600 l. Približne 98 % solifenacínu sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

##### *Biotransformácia*

Solifenacín má nízky efekt prvého prechodu pečeňou, metabolizuje sa pomaly. Solifenacín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom CYP3A4. Existujú však aj alternatívne metabolické cesty, ktoré sa môžu podieľať na metabolizme solifenacínu. Systémový klírens solifenacínu je približne 9,5 l/h. Po perorálnom užití boli v plazme okrem solifenacínu identifikované jeden farmakologicky aktívny (4R-hydroxysolifenacín) a tri inaktívne metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacínu).

##### *Eliminácia*

Po jednorazovom podaní 10 mg [ $^{14}$ C-značeného]-solifenacínu bolo v priebehu 26 dní v moči detegovaných 70 % rádioaktivity a 23% v stolici 23. V moči približne 11 % rádioaktivity predstavovalo nezmenené liečivo; 18 % metabolit N-oxid, 9 % metabolit 4R-hydroxyl-N-oxid a 8 % metabolit 4R-hydroxyl (aktívny metabolit).

#### Tamsulozín

##### *Absorpcia*

Pre tamsulosín podaný OCAS sa po opakovanom užití dávky 0,4 mg/deň dosiahne  $t_{max}$  za 4 až 6 hodín.  $c_{max}$  a AUC sa zväčšuje proporcionálne s dávkou v rozmedzí 0,4 a 1,2 mg. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť je približne 57 %.

##### *Distribúcia*

Distribučný objem tamsulozínu po intravenóznom podaní je asi 16 l. Približne 99 % tamsulozínu sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

### *Biotransformácia*

Tamsulozín má nízky efekt prvého prechodu pečeňou, metabolizuje sa pomaly. Tamsulozín sa výrazne metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom CYP3A4 a CYP2D6. Systémový klírens tamsulozínu je približne 2,9 l/h. Väčšina tamsulozínu je v plazme prítomná vo forme nezmeného aktívneho liečiva. Žiadny z metabolitov nebol aktívnejší ako pôvodné liečivo.

### *Eliminácia*

Po jednorazovom podaní 0,2 mg [<sup>14</sup>C-značeného]-tamsulozínu bolo po týždni v moči detegovaných 76 % rádioaktivity a 21% v stolici. V moči sa približne 9 % rádioaktivity objaví vo forme nezmeného tamsulozínu; asi 16 % ako síran o-deetylovaného tamsulozínu a 8 % ako kyselina o-etoxyfenoxyoctová.

## **Charakteristika osobitných skupín pacientov**

### *Starší pacienti*

V klinických farmakologických a biofarmaceutických skúšaní sa vek účastníkov pohyboval medzi 19 a 79 rokmi. Po podaní solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu boli najvyššie priemerné expozičné hodnoty zistené u starších pacientov, hoci sa takmer úplne prekrývali s individuálnymi hodnotami zistenými u mladších pacientov. Bolo to potvrdené údajmi z populačnej farmakokinetickej analýzy skúšania fázy 2 a 3. Starší pacienti môžu užívať solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid.

### *Porucha funkcie obličiek*

#### Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môžu užívať pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ale má sa používať opatrne u pacientov s o závažnou poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu neboli skúmané u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Nasledujúce tvrdenia, týkajúce sa poruchy funkcie obličiek, vychádzajú z údajov dostupných pre jednotlivé zložky lieku.

#### Solifenacín

Hodnoty AUC a  $c_{max}$  solifenacínu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa významne neodlišovali od hodnôt u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min) bola expozícia solifenacínu významne vyššia než u kontrolnej skupiny so vzostupom  $c_{max}$  o približne 30 %, AUC o viac než 100 % a  $t_{1/2}$  o viac než 60 %. Štatisticky významný vzťah bol pozorovaný medzi klírensom kreatinínu a klírensom solifenacínu. Farmakokinetické vlastnosti u pacientov podstupujúcich hemodialýzu neboli predmetom skúmania.

#### Tamsulozín

Farmakokinetické vlastnosti tamsulozínu boli porovnané u 6 osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ( $30 \leq CrCl < 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo závažnou ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek a 6 zdravých osôb ( $CrCl > 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Zatiaľ čo bola pozorovaná zmena celkovej plazmatickej koncentrácie tamsulozínu, ako výsledok zmenenej väzby na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, voľná (aktívna) koncentrácia tamsulozínium-chloridu ako aj vnútorný klírens zostali relatívne konštantné. Pacienti s obličkovým ochorením v terminálnom štádiu ( $CrCl < 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) neboli predmetom skúmania.

### *Porucha funkcie pečene*

#### Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid

Solifenacínium-sukcinát/tamsulozínium-chlorid môžu užívať pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene, avšak kontraindikovaný je u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu neboli skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nasledujúce tvrdenia, týkajúce sa poruchy funkcie pečene, vychádzajú z údajov dostupných pre jednotlivé zložky lieku.

#### Solifenacín

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) nebola  $c_{max}$  ovplyvnená, AUC sa zväčšila o 60 % a  $t_{1/2}$  sa zdvojnásobil. Farmakokinetické vlastnosti solifenacínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neboli predmetom skúmania.

#### Tamsulozín

Farmakokinetické vlastnosti tamsulozínu boli porovnané u 8 osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) a 8 zdravých osôb. Zatiaľ čo bola pozorovaná zmena celkovej plazmatickej koncentrácie tamsulozínu ako výsledok zmenenej väzby na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, voľná (aktívna) koncentrácia tamsulozínu sa významne nezmenila a došlo len k miernej (32 %) zmene vlastného klírensu neviazaného tamsulozínu. Tamsulozín nebol predmetom skúmania u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

S kombináciou solifenacínium-sukcinátu/tamsulozínium-chloridu neboli uskutočnené žiadne predklinické skúšania. Solifenacín a tamsulozín boli rozsiahlo hodnotené samostatne v testoch toxicity na zvieratách a zistenia boli zhodné so známymi farmakologickými účinkami. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, fertility, vývinu embrya a plodu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí a nevyvolávajú obavu z potencovania alebo synergie nežiaducich účinkov pri kombinovaní solifenacínu a tamsulozínu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

hydrogenfosforečnan vápenatý  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
červený oxid železitý (E172)  
stearát horečnatý (E 470b)  
makrogol s vysokou molekulovou hmotnosťou  
koloidný bezvodý oxid křemičitý

#### Filmový obal

hypromelóza (E464)  
červený oxid železitý (E172)  
makrogol  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre obsahujúce 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 alebo 200 tabliet s riadeným uvoľňovaním, alebo OPA/Alu/PVC-hliníkové perforované blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 alebo 200 x 1 tabletu s riadeným uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

HEATON k.s.  
Na Pankráci 332/14  
140 00 Praha 4  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

77/0156/23-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2023  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024