

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tamisten 5 mg filmsko obložene tablete
Tamisten 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Tamisten 5 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 5 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 3,8 mg solifenacina.
Zdravilo Tamisten 10 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 10 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 7,5 mg solifenacina.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta
Ena 5 mg filmsko obložena tableta je rumena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom 6 mm.
Ena 10 mg filmsko obložena tableta je rdeča, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urgentne inkontinence in/ali povečane pogostnosti in nujnosti uriniranja, ki se lahko pojavi pri bolnikih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, vključno s starejšimi

Priporočeni odmerek je 5 mg solifenacinijevega sukcinata enkrat na dan. Po potrebi se lahko odmerek poveča na 10 mg solifenacinijevega sukcinata enkrat na dan.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost solifenacina pri otrocih še nista bili ugotovljeni, zato zdravila Tamisten pri otrocih ne smemo uporabljati.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina > 30 ml/min) odmerka ni potrebno prilagajati. Bolnike s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je potrebno zdraviti previdno. Ti bolniki ne smejo dobiti več kot 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Bolnike z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica od 7 do 9) je potrebno zdraviti previdno. Ti bolniki ne smejo dobiti več kot 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Močni zaviralci citokroma P450 3A4

Največji odmerek zdravila Tamisten je potrebno omejiti na 5 mg, kadar bolnik sočasno jemlje ketokonazol ali terapevtske odmerke drugih močnih zaviralcev CYP3A4, npr. ritonavirja, nelfinavirja, itraconazola (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo Tamisten je potrebno jemati peroralno. Tableto se pogoltne celo, s tekočino. Lahko se jo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z zastojem urina, hudimi prebavnimi težavami (vključno s toksičnim megalokolonom), miastenijo gravis ali glavkomom ozkega zakotja in bolniki, pri katerih obstaja tveganje za pojav teh stanj.
- Bolniki na hemodializi (glejte poglavje 5.2).
- Bolniki s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2).
- Bolniki s hudo ledvično okvaro ali z zmerno jetrno okvaro in tisti, ki se jemljejo močne zaviralce CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tamisten je potrebno oceniti druge vzroke za pogosto uriniranje (srčno popuščanje ali ledvična bolezen). Če je prisotna okužba sečil, je potrebno začeti z ustreznim protibakterijskim zdravljenjem.

Zdravilo Tamisten je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih:

- s klinično pomembno zaporo sečnega mehurja z nevarnostjo za zastoj urina;
- z zaporo v prebavilih;
- s tveganjem zmanjšane gastrointestinalne motilitete;
- s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min; glejte poglavji 4.2 in 5.2), odmerki pri teh bolnikih ne smejo presegati 5 mg;
- z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica od 7 do 9; glejte poglavji 4.2 in 5.2), odmerki pri teh bolnikih ne smejo presegati 5 mg;
- ki sočasno jemljejo močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavji 4.2 in 4.5);
- s hiatusno kilo ali gastroezofagealnim refluksom in/ali bolniki, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis (npr. bisfosfonati);
- z avtonomno nevropatijo.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta že obstoječi sindrom dolgega intervala QT in hipokaliemija, so opazili podaljšanje intervala QT in aritmijo *torsade de pointes*.

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila pri bolnikih z nevrogenim vzrokom za povečano aktivnost detruzorja še niso ugotovili.

Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali solifenacinijev sukcinat, so poročali o angioedemu z zaporo dihalne poti. Če se pojavi angioedem, je potrebno zdravljenje s solifenacinijevim sukcinatom takoj prekiniti in uvesti ustrezno terapijo in/ali ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali solifenacinijev sukcinat, so poročali o anafilaktični reakciji. V primeru anafilaktične reakcije, je potrebno zdravljenje s solifenacinijevim sukcinatom takoj prekiniti in uvesti ustrezno terapijo in/ali ukrepe.

Največji učinek solifenacina je mogoče najhitreje ugotoviti šele po 4 tednih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakološke interakcije

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične lastnosti, lahko povzroči bolj izražene terapevtske učinke in neželene učinke. Po prenehanju zdravljenja s solifenacinom je potreben približno en teden premora pred začetkom zdravljenja z drugim antiholinergikom. Sočasno dajanje agonistov holinergičnega receptorja lahko zmanjša terapevtski učinek solifenacina.

Solifenacin lahko zmanjša učinek zdravil, ki spodbujajo motiliteto prebavil, kot sta na primer metoklopramid in cisaprid.

Farmakokinetične interakcije

Študije *in vitro* so pokazale, da solifenacin v terapevtskih koncentracijah ne zavira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4, dobljenih iz mikrosomov človeških jeter. Zato je malo verjetno, da bi solifenacin spremenil očistek zdravil, ki jih presnavljajo ti citokromski encimi.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko solifenacina

Za presnovo solifenacina je odgovoren encim CYP3A4. Sočasno dajanje ketokonazola (200 mg/dan), močnega zaviralca CYP3A4, je povzročilo dvakratno povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) solifenacina, ketokonazol v odmerku 400 mg/dan pa je povzročil trikratno povečanje AUC solifenacina. Največji odmerek solifenacina je zato potrebno omejiti na 5 mg, kadar se ga daje sočasno s ketokonazolom ali terapevtskimi odmerki drugih močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavirja, nelfinavirja, itrakonazola) (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje s solifenacinom in močnim zaviralcem CYP3A4 je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali zmerno jetrno okvaro.

Učinki indukcije encimov na farmakokinetiko solifenacina in njegovih presnovkov še niso bili preučeni, kot tudi ne učinek substratov z večjo afiniteto za CYP3A4 na izpostavljenost solifenacinu. Ker se solifenacin presnavlja s CYP3A4, so možne farmakokinetične interakcije z drugimi substrati z večjo afiniteto za CYP3A4 (npr. verapamilom, diltiazemom) in induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom).

Učinek solifenacina na farmakokinetiko drugih zdravil

Peroralni kontraceptivi

Jemanje solifenacina ni pokazalo farmakokinetične interakcije solifenacina s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi (etinilestradiol/levonorgestrel).

Varfarin

Jemanje solifenacina ni spremenilo farmakokinetike *R*-varfarina ali *S*-varfarina ali njenega učinka na protrombinski čas.

Digoksin

Jemanje solifenacina ni pokazalo učinka na farmakokinetiko digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o ženskah, ki so zanosile med jemanjem solifenacina, ni. Študije na živalih ne kažejo nobenih neposrednih škodljivih učinkov na plodnost, embrionalni in fetalni razvoj ali porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Podatkov o izločanju solifenacina v materino mleko ni. Pri miših so se solifenacin in/ali presnovki izločali v mleko in povzročali od odmerka odvisen slabši razvoj novorojenih miših (glejte poglavje 5.3). Solifenacina se zato ne daje materam, ki dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker solifenacin, tako kot drugi antiholinergiki, povzroča zamegljen vid in včasih tudi zaspanost in utrujenost (glejte poglavje 4.8), lahko negativno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Zaradi svojega farmakološkega učinka lahko solifenacin povzroča antiholinergične neželene učinke, ki so (na splošno) blagi ali zmerni. Pogostnost antiholinergičnih neželenih učinkov je povezana z odmerkom. Najpogostejši poročani neželeni učinek pri zdravljenju s solifenacinom so bila suha usta. Pojavil se je pri 11 % bolnikov, ki so dobivali 5 mg enkrat na dan, 22 % bolnikov, ki so dobivali 10 mg na dan, in 4 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Občutek suhih ust je bil običajno blag in zdravljenje je bilo potrebno prekiniti le občasno. Na splošno je bila ustreznost zdravila zelo visoka (99 %) in približno 90 % bolnikov, ki so dobivali solifenacin, je končalo celotno 12-tedensko zdravljenje tekom študije.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥1/100 do <1/10	Občasni ≥1/1.000 do <1/100	Redki ≥ 1/10.000 do <1/1.000	Zelo redki <1/10.000	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivi h podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			Okužba sečil cistitis			
Bolezni imunskega sistema						Anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje						Zmanjšan apetit* hiperkaliemija*
Psihiatrične motnje					Halucinacije* zmedenost*	Delirij*
Bolezni živčevja			Zaspanost spremembe okusa	Omotica*, glavobol*		
Očesne bolezni		Zamegljen vid	Suhe oči			Glavkom*
Srčne bolezni						<i>torsade de pointes</i> * podaljšanje intervala QT na elektrokardio gramu* atrijska fibrilacija* palpitacije* tahikardija*
Bolezni dihal, prsnega koša in			Suh nos			Hripavost*

mediastinalnega prostora						
Bolezni prebavil	Suha usta	Zaprtje slabost dispepsija bolečine v trebuhu	Gastroezofagealna refluksna bolezen suho grlo	Obstrukcije kolona zapeka, bruhanje*		Ileus* Neprijeten občutek v trebuhu*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						Bolezen jeter* Nenormalne vrednosti jetrnih testov*
Bolezni kože in podkožja			Suha koža	Pruritus*, izpuščaj*	Multiformni eritem*, urtikarija*, angioedem*	Eksfoliativni dermatitis*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						Šibkost mišic*
Bolezni sečil			Težave pri uriniranju	Zastoj urina		Okvara ledvic*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost periferni edem			

*opaženo v obdobju po prihodu zdravila na trg

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje solifenacina lahko potencialno povzroči resne antiholinergične učinke. Največji odmerek solifenacina, ki je bil ponesreči dan bolniku, je bil 280 g v 5 urah. To je povzročilo spremembo psihičnega stanja, ki ni zahtevala hospitalizacije.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja solifenacinijevega sukcinata je bolnika potrebno zdraviti z aktivnim ogljem. Izpiranje želodca je koristno, če je izvedeno v prvi uri, bruhanja pa se ne sme izzvati.

Kot pri drugih antiholinergikih je treba simptome zdraviti na naslednji način:

- hudi centralni antiholinergični učinki, kot so halucinacije ali izrazita ekscitacija: zdravimo s fizostigminom ali karbaholom;
- konvulzije ali izrazita ekscitacija: zdravimo z benzodiazepini;
- dihalna insuficienca: zdravimo z umetnim dihanjem;
- tahikardija: zdravimo z zaviralci receptorjev beta;
- zastoj urina: zdravimo s kateterizacijo;
- midriaza: zdravimo s kapljicami pilokarpina za oči in/ali damo bolnika v temen prostor.

Kot pri drugih antimuskarinikih je treba v primeru prevelikega odmerjanja posebno paziti pri bolnikih z znanim tveganjem za podaljšanje intervala QT (npr. pri bolnikih s hipokaliemijo ali bradikardijo in bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT) in z določenimi že obstoječimi srčnimi boleznimi (npr. z miokardno ishemijo, aritmijo ali kongestivnim srčnim popuščanjem).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje povečane pogostosti uriniranja in inkontinence, oznaka ATC: G04BD08.

Mehanizem delovanja

Solifenacin je kompetitiven, specifičen antagonist holinergičnih receptorjev.

Sečni mehur je oživen s parasimpatičnimi holinergičnimi živci. Acetilholin skrči gladko mišico detruzor preko muskarinskih receptorjev, od katerih je vključena predvsem podvrsta M3.

Farmakološke študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da je solifenacin kompetitiven zaviralec muskarinskih receptorjev podvrste M3. Poleg tega se je pokazalo, da je solifenacin specifičen antagonist muskarinskih receptorjev, saj je pokazal slabo ali nobene afinitete za različne druge testirane receptorje in ionske kanale.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje s solifenacinom v odmerkih po 5 mg in 10 mg na dan so spremljali v številnih dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih preizkušanjih pri moških in ženskah s čezmerno aktivnim sečnim mehurjem.

Kot je prikazano v spodnji tabeli, sta tako 5-mg kot 10-mg odmerek solifenacina povzročila statistično pomembna izboljšanja primarnih in sekundarnih ciljev v primerjavi s placebom. Učinkovitost so opazili v prvem tednu po začetku zdravljenja in se je stabilizirala v 12 tednih. Dolgotrajna odprta študija je pokazala, da je učinkovitost trajala najmanj 12 mesecev. Po 12 tednih zdravljenja je bilo približno 50 % bolnikov z inkontinenco pred zdravljenjem brez inkontinenčnih epizod, poleg tega pa je 35 % bolnikov doseglo pogostost mikcij manj kot 8 na dan. Zdravljenje simptomov čezmerno aktivnega sečnega mehurja povzroči tudi izboljšanje glede na številna merila kakovosti življenja, kot so splošno dožemanje zdravja, vpliv inkontinence, omejitve pri vsakodnevnih aktivnostih, fizične omejitve, socialne omejitve, čustveno stanje, resnost simptomov, stopnja resnosti ter spanje/energija.

Rezultati (združeni podatki) štirih kontroliranih študij 3. faze z 12 tedenskim trajanjem zdravljenja

	Placebo	solifenacinijev sukcinat 5 mg 1xd.	solifenacinijev sukcinat 10 mg 1xd.	tolterodin 2 mg 2xd.
Št. mikcij/24 h				
Povprečno št. na začetku	11,9	12,1	11,9	12,1
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,4	2,3	2,7	1,9
% sprememb glede na začetek	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,004
Št. urgentnih epizod/24 h				
Povprečno št. na začetku	6,3	5,9	6,2	5,4
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	2,0	2,9	3,4	2,1
% sprememb glede na začetek	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,031
Št. inkontinenčnih epizod/24 h				
Povprečno št. na začetku	2,9	2,6	2,9	2,3
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,1	1,5	1,8	1,1
% sprememb glede na začetek	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,009
Št. epizod nokturije/24 h				
Povprečno št. na začetku	1,8	2,0	1,8	1,9
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,4	0,6	0,6	0,5
% sprememb glede na začetek	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-vrednost*		0,025	<0,001	0,199
Količina urina/mikcija				
Povprečno št. na začetku	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% sprememb glede na začetek	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	<0,001
Št. vložkov/24 h				
Povprečno št. na začetku	3,0	2,8	2,7	2,7
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,8	1,3	1,3	1,0
% sprememb glede na začetek	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,010

Opomba: V 4 ključnih študijah so uporabili solifenacinijev sukcinat 10 mg in placebo. V 2 od 4 študij je bil uporabljen tudi solifenacinijev sukcinat 5 mg, ena od študij pa je vključevala še tolterodin 2 mg dvakrat dnevno.

Vseh parametrov in skupin bolnikov niso ovrednotili v vsaki posamezni študiji. Zato se število navedenih bolnikov lahko razlikuje glede na parameter in skupino bolnikov.

* P-vrednost za parno primerjavo s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) po zaužitju solifenacina je dosežena v 3 do 8 urah. Čas t_{max} ni odvisen od odmerka. C_{max} in površina pod krivuljo (AUC) naraščata v sorazmerju z odmerkom, velikim 5 do 40 mg. Absolutna biološka razpoložljivost je 90 %. Hrana ne vpliva na C_{max} in AUC solifenacina.

Porazdelitev

Navidezen volumen porazdelitve solifenacina po intravenskem dajanju je približno 600 l. Večina solifenacina (približno 98 %) je vezanega na plazemske beljakovine, predvsem na α_1 -kislilipoprotein.

Biotransformacija

Večina solifenacina se presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Obstajajo pa tudi alternativne presnovne poti, ki lahko pripomorejo k presnovi solifenacina. Sistemski očistek solifenacina je približno 9,5 l/h, njegov razpolovni čas pa je 45 do 68 ur. Po peroralnem odmerjanju so bili poleg solifenacina v plazmi najdeni še en farmakološko aktiven presnovek (4R-hidroksisolifenacin) in trije neaktivni presnovki (N-glukuronid, N-oksidi in 4R-hidroksi-N-oksidi solifenacina).

Izločanje

Po enkratnem odmerku 10 mg [s ^{14}C -označenega] solifenacina, so v 26 dneh v urinu opazili 70 % radioaktivnosti, v blatu pa 23 %. Približno 11 % radioaktivnosti v urinu se izloči kot nespremenjena učinkovina, približno 18 % kot N-oksidi presnovki, 9 % kot 4R-hidroksi-N-oksidi presnovki in 8 % kot 4R-hidroksipresnovki.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna v terapevtskem razponu odmerkov.

Posebne skupine bolnikov

Starejše osebe

Prilagajanje odmerka glede na bolnikovo starost ni potrebno. Študije pri starostnikih so pokazale, da je bila izpostavljenost solifenacinu, izražena kot AUC, po dajanju solifenacinijevega sukcinata (5 mg in 10 mg enkrat na dan) podobna kot pri zdravih starejših osebah (starih 65 do 80 let) in zdravih mladih osebah (starih manj kot 55 let). Povprečna hitrost absorpcije, izražena kot t_{max} , je bila pri starejših osebah nekoliko počasnejša in končni razpolovni čas je bil približno 20 % daljši. Te majhne klinične razlike niso bile ocenjene kot klinično pomembne.

Farmakokinetike solifenacina niso ugotavljali pri otrocih in mladostnikih.

Spol

Spol ne vpliva na farmakokinetiko solifenacina.

Rasa

Rasa ne vpliva na farmakokinetiko solifenacina.

Ledvična okvara

AUC in C_{max} solifenacina pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro nista bili pomembno drugačni kot pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je bila izpostavljenost solifenacinu pomembno večja kot v kontrolni skupini, pri čemer je bilo povečanje C_{max} približno 30 %, AUC več kot 100 % in $t_{1/2}$ več kot 60 %. Opaženo je bilo statistično pomembno razmerje med očistkom kreatinina in očistkom solifenacina. Farmakokinetike pri bolnikih na hemodializi niso ugotavljali.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica od 7 do 9) ni vpliva na C_{max} , AUC se poveča za 60 % in $t_{1/2}$ se podvoji. Farmakokinetike solifenacina pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso ugotavljali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebne nevarnosti za ljudi na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, rodnosti, embriofetalnega razvoja, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala. V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri miših je zdravljenje mišjih samic v obdobju laktacije s solifenacinom povzročilo od odmerka odvisno nižjo stopnjo poporodnega preživetja, zmanjšano telesno maso mladičev in počasnejši fizični razvoj na klinično pomembnih ravneh. Višja pojavnost smrtnosti, brez predhodnih kliničnih znakov, povezana z odmerkom zdravila, se je pojavila pri zdravljenju mladih miši z odmerki, ki so potrebni za dosego farmakološkega učinka, z začetkom zdravljenja 10. oz. 21. dan po rojstvu. V obeh skupinah je bila pojavnost smrtnosti višja kot pri odraslih miših. Pri mladih miših, zdravljenih od 10. dneva po rojstvu, je bila izpostavljenost v plazmi višja kot pri odraslih miših; od 21. dneva naprej je bila sistemska izpostavljenost primerljiva z odraslimi mišmi. Klinični pomen povečane smrtnosti pri mladih miših ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid E171
rumeni železov oksid E172 (samo pri 5 mg tabletah)
rdeči železov oksid E172 (samo pri 10 mg tabletah)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v prozorne pretisne omote iz PVC/PVDC-aluminija in hladno oblikovane pretisne omote iz aluminija/pretisne omote iz aluminija.

Na voljo so pakiranja z 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Ciper

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/18/02503/001-028

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 14.12.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 6. 2018