

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Solifenacin Be Pharma 5 mg filmsko obložene tablete
Solifenacin Be Pharma 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Solifenacin Be Pharma 5 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 5 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 3,8 mg solifenacina.

Solifenacin Be Pharma 10 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 10 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 7,5 mg solifenacina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta s 5 mg učinkovine vsebuje 54,25 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta z 10 mg učinkovine vsebuje 108,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Solifenacin Be Pharma 5 mg: svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 5,8 mm.

Solifenacin Be Pharma 10 mg: svetlo rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in brez zareze na drugi strani, s premerom 7,9 mm. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Solifenacin Be Pharma je indicirano za simptomatsko zdravljenje urgentne inkontinence in/ali povečane pogostosti in nujnosti uriniranja, ki se lahko pojavijo pri bolnikih s sindromom čezmerno aktivnega sečnega mehurja.

Zdravilo Solifenacin Be Pharma je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, vključno s starejšimi

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Solifenacin Be Pharma pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani.

Zdravila Solifenacin Be Pharma se zato pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati.

Bolniki z ledvično okvaro

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

Bolniki z jetrno okvaro

Za bolnike z blago jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolnike z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica od 7 do 9) je treba 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 Solifenacin Be Pharma je treba omejiti na 5 mg, kadar bolnik sočasno jemlje ketokonazol ali terapevtske odmerke drugih močnih zaviralcev CYP3A4, npr. ritonavirja, nelfinavirja, itrakonazola (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Filmsko obložene tablete zdravila Solifenacin Be Pharma je treba jemati peroralno. Tableto je treba pogoltniti s tekočino. Lahko se jo vzame s hrano ali brez nje. Tablete se ne sme zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Solifenacin je kontraindiciran:

- pri bolnikih z zastojem urina, s hudimi prebavnimi stanji (vključno s toksičnim megakolonom), z miastenijo gravis ali glavkomom zaprtega zakotja in bolnikih pri katerih obstaja tveganje za pojav takih stanj;
- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih, ki so na hemodializi (glejte poglavje 5.2);
- pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2);
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali z zmerno jetrno okvaro in tistih, ki se zdravijo z močnim zaviralcem CYP3A4, npr. ketokonazolom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Solifenacin Be Pharma je treba oceniti druge vzroke za pogosto uriniranje (npr. srčno popuščanje ali ledvična bolezen). Če je prisotna okužba sečil, je treba uvesti primerno protibakterijsko zdravljenje.

Zdravilo Solifenacin Be Pharma je treba uporabljati previdno pri bolnikih:

- s klinično pomembno zaporo sečnega mehurja pri katerih obstaja tveganje za zastoj urina;
- z zaporo v prebavilih;

- pri katerih obstaja tveganje za zmanjšanje gastrointestinalne motilitete;
- s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min; glejte poglavji 4.2 in 5.2), odmerki za te bolnike ne smejo presegati 5 mg;
- z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica od 7 do 9; glejte poglavji 4.2 in 5.2), odmerki za te bolnike ne smejo presegati 5 mg;
- ki sočasno dobivajo močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavji 4.2 in 4.5);
- s hiatusno kilo ali gastroezofagealnim refluksom in/ali bolnikov, ki sočasno jemljejo zdravila (npr. difosfonate), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis;
- z avtonomno nevropatijo.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta že obstoječi sindrom dolge dobe Q-T in hipokaliemija, so opazili podaljšanje intervala Q-T in *torsades de pointes*.

Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z nevrogenim vzrokom za hiperaktivnost detruzorja še niso ugotovili.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli solifenacinjev sukcinat, so poročali o angioedemu z zaporo dihalne poti. Če se pojavi angioedem, je treba zdravljenje s solifenacinjevim sukcinatom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili s solifenacinjevim sukcinatom, so poročali o anafilaktični reakciji. Pri bolnikih pri katerih pride do anafilaktične reakcije je treba zdravljenje s solifenacinjevim sukcinatom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Največji učinek zdravila Solifenacin Be Pharma je mogoče ugotoviti ne prej kot po 4 tednih.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakološke interakcije

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili z antiholinergičnimi lastnostmi ima lahko za posledico bolj izražene terapevtske učinke in neželene učinke.

Po prenehanju zdravljenja z zdravilom Solifenacin Be Pharma mora slediti približno en teden premora pred začetkom zdravljenja z drugim antiholinergikom. Terapevtski učinek solifenacina lahko zmanjša sočasno dajanje agonistov holinergičnih receptorjev.

Solifenacin lahko zmanjša učinek zdravil, ki stimulirajo 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 ti citokromski encimi presnavljajo.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko solifenacina

Solifenacin se presnavlja s CYP3A4. Sočasno dajanje ketokonazola (200 mg na dan), močnega zaviralca CYP3A4, je imelo za posledico dvakratno povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) solifenacina, medtem ko je imelo dajanje ketokonazola v odmerku 400 mg na dan za posledico trikratno povečanje AUC solifenacina. Zato je treba največji odmerek zdravila Solifenacin Be Pharma omejiti na 5 mg, kadar se 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.

Učinkov indukcije encimov na farmakokinetiko solifenacina in njegovih presnovkov niso proučevali, kakor tudi ne učinka 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, diltiazmom) in z induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom).

Učinek solifenacina na farmakokinetiko drugih zdravil

Peroralni kontraceptivi

Jemanje filmsko obloženih tablet, ki so vsebovale solifenacin, ni pokazalo farmakokinetične interakcije solifenacina s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi (etinilestradiol/levonorgestrel).

Varfarin

Jemanje filmsko obloženih tablet, ki so vsebovale solifenacin, ni spremenilo farmakokinetike R-varfarina ali S-varfarina ali njunega učinka na protrombinski čas.

Digoksin

Jemanje filmsko obloženih tablet, ki so vsebovale solifenacin, ni imelo učinka na farmakokinetiko digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O ženskah, ki so zanosile med jemanjem solifenacina, ni kliničnih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na plodnost, na embrionalni ali fetalni razvoj ali na kotitev (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 njegovi presnovki izločali v mleko in povzročili od odmerka odvisen zaostanek v razvoju novo skotenih miši (glejte poglavje 5.3). Uporabi zdravila Solifenacin Be Pharma se je zato med dojenjem treba izogibati.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker lahko solifenacin, kot drugi antiholinergiki, povzroči zamegljen vid, in občasno tudi somnolenco in utrujenost (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki), lahko to negativno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zaradi farmakološkega učinka solifenacina lahko zdravilo Solifenacin Be Pharma povzroči antiholinergične neželene učinke, ki so (na splošno) blagi ali zmerni. Pogostost antiholinergičnih neželenih učinkov je povezana z odmerkom. Najpogosteje 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, pri 22 % bolnikov, ki so dobivali 10 mg enkrat na dan, in pri 4 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Občutek suhih ust je bil navadno blag, v prekinitiv zdravljenja pa je vodil le v redkih primerih. Na splošno je bila ustreznost jemanja zdravila zelo visoka (približno 99%) in približno 90% bolnikov, zdravljenih s solifenacinom, je zaključilo celotno študijsko obdobje 12-tedenskega zdravljenja.

Tabelarni pregled 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	Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih 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			somnolenca, sprememba okusa	omotica*, glavobol*		
Očesne bolezni		zamegljen vid	suhe oči			glavkom*
Srčne bolezni						<i>torsades de pointes</i> *, podaljšanje intervala Q-T v EKG*, atrijska fibrilacija*, palpitacije*, tahikardija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			suhost nosne sluznice			disfonija*
Bolezni prebavil	suha usta	zaprtje, navzeja, dispepsija, bolečine v trebuhu	gastroezofagealna refluk-sna bolezen, suho grlo	obstrukcija kolona, zapeka, bruhanje*		ileus*, neprijeten občutek v trebuhu*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						okvara jeter*, nenormalne vrednosti testov delovanja jeter*
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			

* opaženi v obdobju trženja solifenacina

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 Republike Slovenije 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 solifenacinijevega sukcinata lahko potencialno povzroči hude antiholinergične učinke. Največji odmerek solifenacinijevega sukcinata, po nesreči dan enemu bolniku, je bil 280 mg v 5 urah, pri katerem je prišlo do sprememb psihičnega stanja, ki pa niso zahtevala hospitalizacije.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja solifenacinijevega sukcinata je treba bolniku dati aktivno oglje. Izpiranje želodca je učinkovito, če je izvedeno v prvi uri, bruhanja pa se ne sme izzvati.

Kot pri drugih antiholinergikih se lahko simptome zdravi na naslednji način:

- hude centralne antiholinergične učinke, kot so halucinacije ali močno izražena ekscitacija, zdravimo s fizostigminom ali karbaholom;
- konvulzije ali izrazito ekscitacijo zdravimo z benzodiazepini;
- dihalno insuficienco zdravimo z umetnim dihanjem;
- tahikardijo zdravimo z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta;

- zastoj urina zdravimo s kateterizacijo;
- midriazo zdravimo s kapljicami pilokarpina za oči in/ali tako, da 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 Q-T (npr. hipokalemija, bradikardija in sočasno dajanje zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval Q-T) in z nekaterimi že prej obstoječimi srčnimi boleznimi (npr. miokardna ishemija, aritmija, kongestivno srčno popuščanje).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Solifenacin je kompetitiven, specifičen antagonist holinergičnih receptorjev.

Sečni mehur je oživčen s parasimpatičnimi holinergičnimi živci.

Acetilholin skrči gladko mišico detruzor prek 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, pri tem pa kaže slabo ali nobene afinitete za različne druge testirane receptorje in ionske kanalčke.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje s solifenacinijevim sukcinatom v odmerku po 5 mg in 10 mg na dan so raziskali v več dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih preizkušanjih pri moških in ženskah s čezmerno aktivnim sečnim mehurjem.

Kot je prikazano v spodnji preglednici, sta tako 5-mg kot 10-mg odmerek solifenacinijevega sukcinata povzročila statistično pomembno izboljšanje primarnih in sekundarnih končnih 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, obenem pa je še 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, resnost ukrepov ter spanje/energija.

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

	placebo	solifenacinijev sukcinat 5 mg 1x na dan	solifenacinijev sukcinat 10 mg 1x na dan	tolterodin 2 mg 2x na dan

Št. mikcij/24 h				
Povprečje na začetku	11,9	12,1	11,9	12,1
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,4	2,3	2,7	1,9
% spremembe od začetka	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,004
Št. urgentnih epizod/24 h				
Povprečje na začetku	6,3	5,9	6,2	5,4
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	2,0	2,9	3,4	2,1
% spremembe od začetka	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,031
Št. inkontinenčnih epizod /24 h				
Povprečje na začetku	2,9	2,6	2,9	2,3
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,1	1,5	1,8	1,1
% spremembe od začetka	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,009
Št. epizod nokturije/24 h				
Povprečje na začetku	1,8	2,0	1,8	1,9
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,4	0,6	0,6	0,5
% spremembe od začetka	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-vrednost*		0,025	<0,001	0,199
Volumen urina/mikcija				
Povprečje na začetku	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% spremembe od začetka	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	<0,001
Št. vložkov/24 h				
Povprečje na začetku	3,0	2,8	2,7	2,7
Povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,8	1,3	1,3	1,0
% spremembe od začetka	(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 v odmerku 10 mg in placebo.

V 2 od 4 študijah je bil uporabljen tudi solifenacinijev sukcinat v odmerku 5 mg, ena od študij pa je vključevala tolterodin v odmerku 2 mg dvakrat na dan.

V vsaki posamezni študiji niso ovrednotili vseh parametrov in skupin zdravljenja.

Zato se število navedenih bolnikov lahko razlikuje glede na parameter in skupino zdravljenja.

* p-vrednost za parno primerjavo s placebom

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju tablet, ki vsebujejo solifenacin, doseže solifenacin največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) 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 od 5 mg do 40 mg. Absolutna biološka uporabnost je približno 90 %.

Hrana ne vpliva na C_{max} in AUC solifenacina.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve solifenacina po intravenskem dajanju je približno 600 l. Solifenacin (približno 98 %) se v velikem obsegu veže na plazemske beljakovine, predvsem na α_1 -kislil glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin se v veliki meri presnavlja v jetrih, predvsem s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Vendar pa obstajajo tudi alternativni načini presnavljanja, ki lahko doprinejajo k presnovi solifenacina. Sistemski očistek solifenacina je približno 9,5 l/h, njegov končni razpolovni čas pa je 45 do 68 ur. Po peroralnem odmerjanju so v plazmi poleg solifenacina ugotovili še en farmakološko aktiven (4R-hidroksi solifenacin) in tri neaktivne presnovke (N-glukoronid, N-oksidi in 4R-hidroksi-N-oksidi solifenacina).

Izločanje

Po enkratnem odmerku 10 mg (s ^{14}C označenega) solifenacina so v 26 dneh ugotovili približno 70 % radioaktivnosti v urinu in 23 % v blatu. V urinu se približno 11 % radioaktivnosti izloči kot nespremenjena učinkovina, približno 18 % kot N-oksidi presnovke, 9 % kot 4R-hidroksi-N-oksidi presnovke in 8 % kot 4R-hidroksi presnovke (aktivni presnovki).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna v terapevtskem razponu odmerkov.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka glede na bolnikovo starost ni potrebno. Študije pri starejših so pokazale, da je bila izpostavljenost solifenacinu, izražena kot AUC, po dajanju solifenacinijevega sukcinata (5 mg in 10 mg enkrat na dan) podobna pri zdravih starejših osebah (starih od 65 do 80 let) in zdravih mladih osebah (starih manj kot 55 let). Pri starejših je bila povprečna hitrost absorpcije, izražena kot t_{\max} , rahlo počasnejša, končni razpolovni čas pa približno 20 % daljši.

Teh majhnih razlik niso ocenili kot klinično pomembne.

Farmakokinetike solifenacina niso ugotavljali pri otrocih in mladostnikih.

Spol

Spol na farmakokinetiko solifenacina ne vpliva.

Rasa

Rasa na farmakokinetiko solifenacina ne vpliva.

Ledvična okvara

AUC in C_{\max} solifenacina pri bolnikih z blago do 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 pri kontrolah, s povečanjem C_{\max} za približno 30 %, AUC je bila večja za več kot 100 %, $t_{1/2}$ pa za več kot 60 %. Med očiščkom kreatinina in očiščkom solifenacina so opazili statistično pomembno razmerje.

Farmakokinetike pri bolnikih na hemodializi niso ugotavljali.

Jetrna okvara

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, plodnosti, embriofetalnega razvoja, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študiji pre- in post-natalnega razvoja pri miših je dajanje solifenacina mišjim samicam med obdobjem sesanja povzročilo od odmerka odvisno nižjo stopnjo preživetja po skotitvi, zmanjšano telesno maso mladičev in počasnejši fizični razvoj pri klinično pomembnih ravneh.

Z odmerkom povezana povečana smrtnost brez predhodnih kliničnih znakov se je pojavila pri mladih miših, ki so jim dajali solifenacin od 10. do 21. dneva po skotitvi, pri odmerkih, ki so povzročili farmakološki učinek, v obeh skupinah pa je bila smrtnost večja kot pri odraslih miših. Pri mladih miših, ki so jim dajali solifenacin od 10. dneva po skotitvi, je bila plazemska izpostavljenost večja kot pri odraslih miših; od 21. dneva po skotitvi dalje 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

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
delno predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga

5 mg:

hipromeloza 2910 (5 mPa*s)
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

10 mg:

hipromeloza 2910 (5 mPa*s)
titanov dioksid (E171)
makrogol 8000
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVDC/Al pretisni omot ali
Al/Al pretisni omot

Velikosti pakiranja: 30 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BE PHARMA d.o.o.
Brdnikova ulica 44
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02830/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 7. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.04.2022