

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Sulfesa 5 mg filmsko obložene tablete**  
**Sulfesa 10 mg filmsko obložene tablete**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena **5 mg filmsko obložena tableta** zdravila Sulfesa vsebuje 5 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 3,8 mg solifenacina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 49,04 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena **10 mg filmsko obložena tableta** zdravila Sulfesa vsebuje 10 mg solifenacinijevega sukcinata, kar ustreza 7,5 mg solifenacina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 98,09 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rumena, okrogla, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako 05 na eni strani.

**Svetlo rožnata, okrogla filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako 10 na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.**

**10 mg filmsko obloženo tableto se lahko razdeli na dva enaka odmerka.**

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

*Odrasli, vključno s starejšimi bolniki*

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

Posebne populacije:

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Zdravila Sulfesa 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) prilagajanje odmerka ni potrebno. 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 (7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) je treba zdraviti previdno in ne smejo dobiti več kot 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

*Močni zaviralci citokroma P450 3A4*

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

Način uporabe

Zdravilo Sulfesa se jemlje peroralno. Tablete se ne sme žvečiti ali drobiti. Pogoltne se jo celo s tekočino. Tablete se lahko jemlje neodvisno od hrane.

### 4.3 Kontraindikacije

Solifenacin je kontraindiciran pri bolnikih:

- z zastojem urina, s hudimi prebavnimi težavami (vključno s toksičnim megakolonom), miastenijo gravis ali glavkomom zaprtega zakotja in pri bolnikih z nevarnostjo za taka stanja;
- ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- ki so na hemodializi (glejte poglavje 5.2);
- s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2);
- s hudo ledvično okvaro ali zmerno jetrno okvaro, ki sočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sulfesa je treba preveriti druge možne vzroke za pogosto uriniranje (srčno popuščanje ali ledvična bolezen). Če gre za infekcijo sečil, je treba začeti primerno antibakterijsko zdravljenje.

Zdravilo Sulfesa je treba uporabljati previdno pri bolnikih:

- s klinično pomembno zaporo sečnega mehurja z nevarnostjo za zastoj urina;
- z zaporo v prebavilih;
- z nevarnostjo 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 presežati 5 mg;

- z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7 do 9; glejte poglavji 4.2 in 5.2) – odmerki pri teh bolnikih ne smejo presegati 5 mg;
- ki istočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavji 4.2 in 4.5);
- s hiatusno kilo/gastroezofagealnim refluksom in/ali ki sočasno jemljejo zdravila (kot so bisfosfonati), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis;
- z avtonomno nevropatijo.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli solifenacin, so poročali o angioedemu z obstrukcijo dihalnih poti. Če pride do angioedema, je treba zdravljenje s solifenacinom takoj prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

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

Pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta že obstoječi sindrom dolgega intervala QT in hipokaliemijo so opazili podaljšanje intervala QT in aritmijo *Torsade de Pointes*.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili s solifenacinom, so poročali o anafilaktičnih reakcijah. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s solifenacinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

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

Največji učinek zdravila Sulfesa je mogoče najprej opaziti šele po 4 tednih.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Farmakološke interakcije

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili z antiholinergičnimi lastnostmi lahko povzroči bolj izražene terapevtske učinke in neželene učinke. Med prenehanjem zdravljenja z zdravilom Sulfesa in začetkom zdravljenja z drugim antiholinergikom naj preteče približno en teden. Sočasno dajanje agonistov holinergetičnih receptorjev lahko zmanjša terapevtski učinek solifenacina.

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

##### Farmakokinetične interakcije

*In vitro* študije so pokazale, da solifenacin pri terapevtskih odmerkih 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 CYP encimi presnavljajo.

##### Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko solifenacina

Za presnovo solifenacina je odgovoren encim CYP3A4. Sočasno dajanje ketokonazola (200 mg/dan), močnega zaviralca CYP3A4, je imelo za posledico dvojno povečanje AUC solifenacina, medtem ko je imel ketokonazol v odmerku 400 mg/dan za posledico trojno povečanje AUC solifenacina. Zato je treba največji odmerek zdravila Sulfesa omejiti na 5 mg, kadar ga dajemo 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 preučevali, kakor tudi ne učinka substratov z večjo afiniteto za CYP3A4 na izpostavljenost solifenacinu. Ker se solifenacin presnavlja s pomočjo encima 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 zdravila Sulfesa ni pokazalo farmakokinetične interakcije solifenacina s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi (etinilestradiol/levonorgestrel).

##### *Varfarin*

Jemanje zdravila Sulfesa ni spremenilo farmakokinetike R-varfarina ali S-varfarina ali njenega učinka na protrombinski čas.

##### *Digoksin*

Jemanje zdravila Sulfesa ni imelo učinka na farmakokinetiko digoksina.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

O uporabi solifenacina pri nosečnicah ni kliničnih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, razvoj zarodka/ploda ali porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Sulfesa ni priporočeno za uporabo v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

### Dojenje

Podatki o izločanju solifenacina v materino mleko niso na voljo. Pri miših so se solifenacin in/ali njegovi presnovki izločali v mleko in povzročili od odmerka odvisno neuspevanje novorosjenih mladičev (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Sulfesa se ne sme uporabljati med dojenjem.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Sulfesa blago ali zmerno vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Ker solifenacin, tako kot drugi antiholinergiki, lahko povzroči zamegljen vid in včasih tudi zaspanost in utrujenost (glejte poglavje 4.8), lahko to negativno vpliva na vožnjo in upravljanje strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Zaradi farmakološkega učinka solifenacina lahko zdravilo Sulfesa povzroči antiholinergične neželene učinke, ki so (v splošnem) blagi ali zmerni. Pogostnost antiholinergičnih neželenih učinkov je odvisna od odmerka. Najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju s solifenacinom so suha usta. O njem so

poročali pri 11 % bolnikov, ki so dobivali 5 mg enkrat dnevno, pri 22 % bolnikov, ki so dobivali 10 mg enkrat dnevno in pri 4 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Občutek suhih ust je bil navadno blag in le občasno je bilo treba prenehati z zdravljenjem. Na splošno je bila komplanca zelo visoka (približno 99 %) in približno 90 % bolnikov, zdravljenih s solifenacinom, je zaključilo celotno 12-tedensko zdravljenje.

Povzetek neželenih učinkov v tabeli

Organski sistemi/ MedDRA razvrstitve	Zelo pogosti ≥1/10	Pogosti ≥ 1/100, <1/10	Občasni ≥1/1.000, <1/100	Redki ≥1/10.000, <1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti
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 disgevizija	omotica* glavobol*		
Očesne bolezni		zamegljen vid	suhe oči			glavkom*
Srčne bolezni						<i>Torsade de pointes*</i> , podaljšanje intervala QT*, atrijska fibrilacija*, palpitacije*, tahikardija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			suhost nosne sluznice			disfonija*
Bolezni prebavil	suha usta	zaprtje navzea	gastroezofagealne refluksne bolezni	zapora debelega črevesa		ileus*, neugoden občutek v

		dispepsija abdominalna bolečina	suho grlo	zastoj blata bruhanje*		trebuhu*
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>						motnja v delovanju jeter*, nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij*
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			suha koža	izpuščaj*, pruritus*	multiformni eritem*, urtikarija*, angioedem*	eksfoliativni dermatitis*
<b>Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>						mišična šibkost*
<b>Bolezni sečil</b>			težave pri mikciji	zastoj urina		ledvična okvara*
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			utrujenost periferni edem			

\* opaženi v obdobju trženja zdravila

#### **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 povzroči hude antiholinergične učinke. Največji odmerek solifenacinijevega sukcinata, po nesreči dan enemu bolniku, je bil 280 mg v 5 urah. Nastala sprememba psihičnega stanja ni 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 je treba simptome zdraviti na naslednji način:

- hude centralne antiholinergične učinke, kot so halucinacije ali izrazita razdražljivost: s fizostigminom ali karbaholom;
- konvulzije ali izrazito ekscitacijo: z benzodiazepini;
- respiratorno insuficienco: z umetnim dihanjem;
- tahikardijo: z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta;
- zastoj urina: s kateterizacijo;
- midriazo: 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 QT (npr. hipokaliemija, bradikardija in sočasno dajanje zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval QT) in z določenimi že prej obstoječimi srčnimi boleznimi (npr. miokardna ishemija, aritmija, kongestivno srčno popuščanje).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil; zdravila za zdravljenje povečane pogostnosti uriniranja in inkontinence, oznaka ATC: G04B D08.

#### Mehanizem delovanja

Solifenacin je kompetitiven, specifičen antagonist holinergičnih receptorjev.

Sečni mehur je oživčen s parasimpatičnimi holinergičnimi živci. Acetilholin skrči gladko mišico detruzor preko muskarinskih receptorjev, od katerih je vključena predvsem podvrsta M3. *In vitro* in *in vivo* farmakološke študije 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 majhno ali nobene afinitete za različne druge testirane receptorje in ionske kanalčke.

#### Farmakodinamični učinki

Zdravljenje s solifenacinom v odmerkih po 5 mg in 10 mg so raziskovali s številnimi dvojno slepimi, randomiziranimi, kontroliranimi kliničnimi preskušnji pri moških in ženskah s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem.

Kot je prikazano v spodnji tabeli, sta tako 5 mg odmerek kot 10 mg odmerek solifenacina povzročila statistično pomembna izboljšanja v primarnih in sekundarnih ciljih v primerjavi s placebom. Učinkovitost so opazili v enem tednu po začetku zdravljenja in se je stabilizirala v 12 tednih. Dolgotrajna odprta študija je pokazala, da je bilo zdravilo učinkovito 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 pogostnost mikcij manj kot 8 na dan. Zdravljenje simptomov prekomerno aktivnega sečnega mehurja povzroči tudi izboljšanje glede na številna merila kakovosti življenja, kot so na primer splošno dožemanje zdravja, vpliv inkontinence, omejitve pri vsakodnevni aktivnostih, fizične omejitve, socialne omejitve, čustveno stanje, resnost simptomov, stopnja resnosti in spanje/energija.

*Rezultati (združeni podatki) štirih kontroliranih študij 3. faze z 12-tedenskim zdravljenjem*

	<b>placebo</b>	<b>solifenacin 5 mg 1x na dan</b>	<b>solifenacin 10 mg 1x na dan</b>	<b>tolterodin 2 mg 2x na dan</b>
<b>Št. mikcij/24 h</b>				
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				
n	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
p-vrednost*	1138	552	1158	250
		<0,001	<0,001	0,004
<b>Št. urgentnih epizod/24 h</b>				
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				
n	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
p-vrednost*	1124	548	1151	250
		<0,001	<0,001	0,031
<b>Št. inkontinenčnih epizod/24 h</b>				
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				
n	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
p-vrednost*	781	314	778	157
		<0,001	<0,001	0,009
<b>Št. epizod nokturije/24 h</b>				
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				
n	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
p-vrednost*	1005	494	1035	232
		0,025	<0,001	0,199
<b>Količina urina/mikcija</b>				
Povprečje na začetku	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Povprečno povečanje 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
<b>Št. vložkov/24 h</b>				
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				
n	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
p-vrednost*	238	236	242	250



	placebo	solifenacin 5 mg 1x na dan	solifenacin 10 mg 1x na dan	tolterodin 2 mg 2x na dan
		<0,001	<0,001	0,010

Opomba: V 4 ključnih študijah so uporabili 10 mg filmsko obložene tablete solifenacina in placebo. V 2 od 4 študij so bile uporabljene tudi 5 mg filmsko obložene tablete solifenacina in ena od študij je vključevala 2 mg tolterodina dvakrat dnevno.

Vsi parametri in zdravljene skupine niso bili ovrednoteni v vsaki posamezni študiji, zato se lahko število navedenih pacientov razlikuje glede na parameter ali zdravljeno skupino.

\* p-vrednost za parno primerjavo s placebom

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po zaužitju doseže solifenacin največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) v 3 do 8 urah.  $t_{max}$  ni odvisen od odmerka. Pri odmerkih od 5 do 40 mg naraščata  $C_{max}$  in površina pod krivuljo (AUC) sorazmerno z odmerkom. Absolutna biološka uporabnost je 90 %. Uživanje hrane ne vpliva na  $C_{max}$  in AUC solifenacina.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve solifenacina po intravenski aplikaciji je približno 600 l. Solifenacin se v veliki meri (približno 98 %) veže na plazemske proteine, predvsem na alfa1-kisli 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 doprinesejo 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*-oksid in *4R*-hidroksi-*N*-oksid solifenacin).

### 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*-oksidni presnovek, 9 % kot *4R*-hidroksi-*N*-oksidni presnovek in 8 % kot *4R*-hidroksi presnovek (aktivni presnovek).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna v terapevtskem razponu odmerkov.

### Značilnosti pri bolnikih

#### Starost

Prilagajanje odmerka glede na starost bolnika 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 dnevno) podobna 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

rahlo počasnejša in končni razpolovni čas je bil približno 20 % daljši. Teh majhnih razlik pa niso ocenili 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 do zmerno ledvično okvaro nista bili pomembno drugačni kot pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina  $\leq 30$  ml/min) je bila izpostavljenost solifenacinu pomembno večja kot pri kontrolnih osebah, s povečanjem  $C_{\max}$  za približno 30 %, AUC za več kot 100 % in  $t_{1/2}$  za več kot 60 %. Statistično značilno odvisnost so opazili med očistkom kreatinina in očistkom solifenacina.

Farmakokinetike pri bolnikih na hemodializi niso ugotavljali.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) ta ne vpliva na  $C_{\max}$ , AUC pa se poveča za 60 % in  $t_{1/2}$  se podvoji.

Farmakokinetika pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni bila preučevana.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi 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 postnatalnega razvoja pri miših je dajanje solifenacina mišjim samicam med obdobjem dojenja povzročilo od odmerka odvisno nižjo stopnjo poporodnega preživetja, zmanjšano telesno maso mladičev in počasnejši fizični razvoj na klinično pomembnih ravneh.

Z odmerkom povezana povečana smrtnost brez predhodnih kliničnih znakov se je pojavila pri mladih miših, zdravljenih z odmerki, ki so povzročili farmakološki učinek, z začetkom zdravljenja 10. oz. 21. dan po rojstvu, in v obeh skupinah je bila smrtnost večja kot pri odraslih miših. Pri mladih miših, zdravljenih od 10. dneva po skotitvi, je bila plazemska izpostavljenost višja kot pri odraslih miših; pri mladih miših, zdravljenih od 21. dneva po skotitvi dalje, pa 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

hipromeloza

koruzni škrob, predgelirani

magnezijev stearat

### **Filmska obloga**

hipromeloza  
makrogol 6000  
smukec  
titanov dioksid (E 171)

*5 mg filmsko obložena tableta poleg tega vsebuje še:*  
rumeni železov oksid (E 172)

*10 mg filmsko obložena tableta poleg tega vsebuje še:*  
rdeči železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Tablete v HDPE plastenkah se lahko shranjuje 6 mesecev po prvem odprtju plastenke.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za navodila za shranjevanje po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih oмотih iz PVC//Aluminija ali v polietilenskih plastenkah (s polipropilensko navojno zaporko s sušilnim sredstvom), pakirane v kartonsko škatlo.

Velikosti pakiranja pri pretisnih oмотih: 10, 20, 30, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranja pri polietilenskih plastenkah: 30, 56, 60, 84, 90, 100 ali 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Avstrija

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/15/02048/001-024

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14.09.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 14.01.2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21.10.2020