

## 1. IME ZDRAVILA

Urotecin 5 mg filmsko obložene tablete  
 Urotecin 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

### Pomožna snov z znanim učinkom:

laktoza monohidrat 109,0 mg

laktoza monohidrat 104,0 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Urotecin 5 mg filmsko obložena tableta je okrogla, svetlo rumena tableta, dolžine približno 8 mm in reliefnim napisom »390« na eni strani.

Urotecin 10 mg filmsko obložena tableta je okrogla, svetlo rožnata tableta, dolžine približno 8 mm in reliefnim napisom »391« na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Urotecin je indicirano za 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 starostniki*

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

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Urotecin pri otrocih še nista bili dokazani, zato se zdravila Urotecin pri otrocih ne sme uporabljati.

##### *Ledvična okvara*

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 dnevno (glejte poglavje 5.2).

### *Jetrna okvara*

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 dnevno (glejte poglavje 5.2).

### *Močni zaviralci citokroma P450 3A4*

Največji odmerek zdravila Urotecin 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 Urotecin se jemlje peroralno. Tableto je treba pogoltniti celo s tekočino. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Urotecin 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 Urotecin 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  $\leq 30$  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 7 do 9; glejte poglavji 4.2 in 5.2) – odmerki pri teh bolnikih ne smejo presegati 5 mg;
- ki istočasno dobivajo 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.

Podaljšan QT interval in Torsade de pointes sta bila opažena pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so predhodno obstoječ sindrom podaljšanega QT intervala in hipokaliemija.

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

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli solifenacinijev sukcinat, so poročali o angioedemu z obstrukcijo dihalne poti. Če se pojavi angioedem, je treba zdravljenje z zdravilom Urotecin prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje in/ali ustrezne ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s solifenacinijevim sukcinatom, so poročali o anafilaktičnih reakcijah. Pri bolnikih, kjer pride do anafilaktične reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Urotecin prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje in/ali ukrepe.

Največji učinek zdravila Urotecin je mogoče ugotoviti šele po 4 tednih.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti 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 lahko povzroči bolj izražene terapevtske učinke in neželene učinke. Med prenehanjem zdravljenja z zdravilom Urotecin 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 solifenacin sukcinanta omejiti na 5 mg, kadar ga dajemo sočasno s ketokonazolom ali terapevtskimi odmerki drugih močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavira, nelfinavira, 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 solifenacin presnavlja encim 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 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/fetalni razvoj ali na 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 njegovi presnovki izločali v mleko in povzročili od odmerka odvisen slabši razvoj novorojenih miši (glejte poglavje 5.3). Uporabi solifenacina se med dojenjem izogibamo.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o možnih učinkih solifenacina na plodnost pri moških ali ženskah. Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih učinkov na plodnost. Možno tveganje za ljudi ni znano. Iz previdnostnih razlogov naj se solifenacin pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, raje ne uporablja.

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Ker solifenacin 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 povzroči antiholinergične neželene učinke, ki so (v splošnem) blagi ali zmerni. Pogostnost antiholinergičnih neželenih učinkov je povezana z odmerkom. 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 ustreznost zdravila zelo visoka (približno 99 %) in približno 90 % bolnikov, zdravljenih s solifenacinom, je zaključilo celotno 12-tedensko zdravljenje.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b> ≥1/10	<b>Pogosti</b> ≥1/100 do <1/10	<b>Občasni</b> ≥1/1000 do <1/100	<b>Redki</b> ≥1/10.000 do <1/1000	<b>Zelo redki</b> <1/10.000	<b>Neznana</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			okužba sečil, cistitis			
<b>Bolezni imunskega sistema</b>						anafilaktična reakcija*
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>						zmanjšan apetit*, hiperkaliemija*

<b>Psihiatrične motnje</b>					halucinacije*, zmedenost*	delirij*
<b>Bolezni živčevja</b>			zaspanost, disgevizija	omotica*, glavobol*		
<b>Očesne bolezni</b>		zamegljen vid	suhe oči			glavkom*
<b>Srčne bolezni</b>						Torsades de Pointes* podaljšan QT interval na EKG*, atrijska fibrilacija*, palpitacije*, tahikardija*
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			suh nos			disfonija *
<b>Bolezni prebavil</b>	suha usta	zaptje, slabost, dispepsija, bolečine v trebuhi	gastroezofagealne refluksne bolezni, suho grlo	zapora debelega črevesa, zapeka bruhanje*		ileus* nelagodje v trebuhi*
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>						bolezen jeter* nenormalni testi jetrne funkcije*
<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			

\* opazili 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 Javno agencijo 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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: zdravimo s fizostigminom ali karbaholom.
- konvulzije ali izrazito ekscitacijo: zdravimo z benzodiazepini;
- respiratorno insuficienco: zdravimo z umetnim dihanjem;
- tahikardijo: zdravimo z antagonisti 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 QT (npr. hipokalemija, 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: urospazmolitiki, 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 M<sub>3</sub>. *In vitro* in *in vivo* farmakološke študije kažejo, da je solifenacin kompetitiven zaviralec muskarinskih receptorjev podvrste M<sub>3</sub>. 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 solifenacinijevim sukcinatom 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 solifenacinijevega sukcinata 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 inkontenco 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 vsakodnevnih 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**

	Placebo	Solifenacin 5 mg 1xd.	Solifenacin 10 mg 1xd.	Tolterodin 2 mg 2xd.
<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	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-vrednost*		< 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	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-vrednost*		< 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	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-vrednost*		< 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	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-vrednost*		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	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-vrednost*		< 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.

V vsaki posamezni študiji niso bili ovrednoteni vsi parametri in skupine 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 zdravila Urotecin doseže solifenacin največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) v 3 do 8 urah.  $T_{max}$  ni odvisen od odmerka.  $C_{max}$  in površina pod krivuljo (AUC) naraščata v sorazmerju z odmerkom od 5 do 40 mg. 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. Sistemske očistke solifenacina je približno 9,5 l/h, njegov končni razpolovni čas pa je 45 do 68 ur. Po peroralnem odmerjanju so v krvi 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 zdravilna učinkovina, približno 18 % kot N-oksidi, 9 % kot 4R-hidroksi-N-oksidi in 8 % kot 4R-hidroksi presnovek (aktivni presnovek).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna v terapevtskem razponu odmerkov.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

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.

#### *Pediatrična populacija*

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 bila 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 pomembno razmerje so opazili med očistkom kreatinina in očistkom solifenacina. Farmakokinetike pri bolnikih na hemodializi niso ugotavljali.

#### *Jeterna okvara*

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 ugotovljena.

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

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, plodnosti, embriofetalnega razvoja, genotoksičnosti in karcinogenega 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 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 doseg 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 odraslim mišim. Klinični pomen povečane smrtnosti pri mladih miših ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

koruzni škrob  
laktoza monohidrat  
hipromeloza (E464)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga

hipromeloza (E464)  
makrogol 8000/  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

hipromeloza (E464)  
makrogol 8000/  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Pretisni omoti iz PVC/PVDC-aluminija in pretisni omoti iz OPA/Al/PVC/aluminija:  
3 leta

Pretisni omoti iz PVC/ACLAR-aluminija:  
3 leta

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

Pretisni omoti iz PVC/PVDC-aluminija in pretisni omoti iz OPA/Al/PVC/aluminija:  
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pretisni omoti iz PVC/ACLAR-aluminija:  
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

Vsebnik:

Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC-aluminija, pretisne omote iz PVC/ACLAR-aluminija ali pretisne omote iz OPA/Al/PVC/aluminija. Vsak pretisni omot vsebuje 10 tablet. Pretisni omoti so shranjeni v kartonski škatlici.

Velikosti pakiranj:  
10, 30 ali 100 tablet

Na trgu modra ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/12/01585/001-018

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

Datum prve odobritve: 03.05.2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 23.8.2017

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08.07.2017