

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Soliphar, 5 mg, film tablete
Soliphar, 10 mg, film tablete

INN: solifenacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Soliphar, 5 mg, film tablete:

Jedna tableta sadrži 5 mg solifenacin-sukcinata, što odgovara 3,8 mg solifenacina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (67,75 mg).

Soliphar, 10 mg, film tablete:

Jedna tableta sadrži 10 mg solifenacin-sukcinata, što odgovara 7,5 mg solifenacina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (135,5 mg).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Soliphar, 5 mg, film tableta: svetložute, okrugle (prečnika $6,00 \pm 0,1$ mm), bikonveksne (debljine $2,60 \pm 0,15$ mm) filmom obložene tablete sa utisnutom oznakom "S5" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Soliphar, 10 mg, film tableta: svetloružičaste, okrugle, (prečnika $7,40 \pm 0,1$ mm), bikonveksne (debljine $3,40 \pm 0,15$ mm) filmom obložene tablete sa utisnutom oznakom "S10" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija hitne inkontinencije i/ili učestale potrebe za pražnjenjem mokraćne bešike, s obzirom na to da se urgencija može javiti kod pacijenata sa sindromom prekomerno aktivne mokraćne bešike.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli, uključujući i starije pacijente:

Preporučena doza iznosi 5 mg solifenacin-sukcinata jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 10 mg solifenacin-sukcinata jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Soliphar kod dece još uvek nije utvrđena. Zbog toga lek Soliphar ne treba primenjivati kod dece.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 30 ml/min). Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) treba lečiti oprezno uz doziranje koje ne prelazi doze veće od 5 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Pacijente sa umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh*, skor 7 - 9) treba lečiti uz oprez i ne treba primenjivati doze veće od 5 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Snažni inhibitori citohrom P450 3A4 enzima

Maksimalna doza solifenacina ograničena je na 5 mg kada se primenjuje istovremeno sa ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4, kao što su ritonavir, nelfinavir, itraconazol (videti odeljak 4.5).

Način primene

Lek Soliphar se uzima oralnim putem, tako što se cela tableta proguta sa dovoljnom količinom tečnosti. Može se uzimati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Lek Soliphar je kontraindikovano kod:

- pacijenata sa retencijom urina, teškim gastrointestinalnim stanjima (uključujući i toksični megakolon), mijastenijom gravis ili glaukomom uskog ugla, kao i kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja ovih stanja;
- pacijenata preosetljivih na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka koje su navedene u odeljku 6.1;
- pacijenata koji su na hemodijalizi (videti odeljak 5.2);
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2);
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umerenim oštećenjem funkcije jetre i koji su na terapiji snažnim CYP3A4 inhibitorima, npr. ketokonazolom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre započinjanja terapije lekom Soliphar, potrebno je proveriti da li postoje drugi uzroci čestog mokrenja (srčana insuficijencija ili bolest bubrega). Ukoliko je prisutna infekcija urinarnog trakta, treba započeti odgovarajuću antibiotsku terapiju.

Lek Soliphar treba propisivati sa oprezom kod pacijenata sa:

- klinički značajnom opstrukcijom mokraćne bešike sa rizikom od retencije urina;
- gastrointestinalnim opstruktivnim poremećajima;
- rizikom od smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta;
- teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min; videti odeljke 4.2 i 5.2), tako da kod ovih pacijenata ne bi trebalo primeniti doze veće od 5 mg;
- umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* vrednost od 7 do 9; videti odeljke 4.2 i 5.2), tako da kod ovih pacijenata ne treba primeniti doze veće od 5 mg;
- istovremenom terapijom snažnim inhibitorima CYP3A4 enzima, npr. ketokonazola (videti odeljke 4.2 i 4.5);
- hijatusnom hernijom /gastro-ezofagealnim refluksom, i/ili koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu uzrokovati ili pogoršati ezofagitis (npr. bisfosfonate);

– autonomnom neuropatijom.

Primećena je prolongacija QT intervala i pojava *Torsades de Pointes* kod pacijenata sa prisutnim faktorima rizika, kao što su sindrom postojećeg dugog QT intervala i hipokalemija.

Još uvek nije utvrđena bezbednost i efikasnost kod pacijenata sa neurogenim uzrokom hiperaktivnosti detrusora mokraćne bešike.

Kod nekih pacijenata koji uzimaju solifenacin-sukcinat prijavljena je pojava angioedema sa opstrukcijom respiratornih puteva. Ukoliko dođe do pojave angioedema, treba obustaviti primenu solifenacina i preduzeti odgovarajuće mere i/ili terapiju.

Zabeležena je pojava anafilaktičke reakcije kod nekih pacijenata lečenih solifenacinom. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave anafilaktičke reakcije, treba obustaviti terapiju solifenacinom i preduzeti odgovarajuće mere i/ili terapiju.

Maksimalni terapijski efekat solifenacin-sukcinata može se utvrditi najranije nakon 4 nedelje.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakološke interakcije

Istovremena primena drugih lekova koji imaju antiholinergička svojstva može dovesti do jačeg terapijskog efekta i neželjenih dejstava. Treba da prođe bar nedelju dana između obustave terapije lekom Soliphar i započinjanja terapije drugim antiholinergičkim lekovima. Terapijski efekti leka Soliphar mogu biti smanjeni ukoliko se primeni istovremeno sa agonistima holinergičkih receptora.

Solifenacin može smanjiti dejstvo lekova koji podstiču motilitet gastrointestinalnog trakta, kao što su metoklopramid i cisaprid.

Farmakokinetske interakcije

In vitro studije su pokazale da u terapijskim koncentracijama solifenacin ne inhibira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 izoenzime poreklom iz mikrozoma humane jetre. Zbog toga, nije verovatno da solifenacin može menjati klirens lekova metabolisanih od strane CYP enzima.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku solifenacina

Solifenacin se metaboliše mikrozomalnim enzimom CYP3A4. Istovremena primena ketokonazola (200 mg dnevno), snažnog inhibitora CYP3A4, rezultira dvostrukim povećanjem vrednosti AUC leka solifenacin, dok je istovremena primena ketokonazola u dozi od 400 mg dnevno dovela do trostrukog povećanja vrednosti AUC leka solifenacin. Prema tome, maksimalna doza leka solifenacin treba da bude ograničena na 5 mg, tokom istovremene primene sa ketokonazolom, ili terapijskim dozama drugih snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (videti odeljak 4.2). Istovremena terapija solifenacinom i snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Efekti indukcije enzima na farmakokinetiku leka solifenacin i njegovih metabolita nisu proučavani, kao ni efekti supstrata većeg afiniteta za CYP3A4 na izloženost solifenacinu. Kako se lek solifenacin metaboliše od strane CYP3A4, moguće su farmakokinetske interakcije sa drugim supstratima izoenzima CYP3A4 većeg afiniteta (npr. verapamil, diltiazem) i induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin).

Uticaj solifenacina na farmakokinetiku drugih lekova

Oralni kontraceptivi

Lek solifenacin nije ispoljio farmakokinetičke interakcije u kombinaciji sa oralnim kontraceptivima (etinilestradiol/levonorgestrel).

Varfarin

Upotreba solifenacina nije uticala na farmakokinetiku *R*- ili *S*- varfarina ili njihov uticaj na protrombinsko vreme.

Digoksin

Upotreba solifenacina nije uticala na farmakokinetiku digoksina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o ženama koje su ostale u drugom stanju tokom terapije lekom solifenacin. Studije na životinjama nisu pokazale direktan štetni uticaj na plodnost, embrionalno/fetalni razvoj ili porođaj (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za čoveka nije poznat. Savetuje se oprez prilikom propisivanja leka Soliphar trudnicama.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o izlučivanju solifenacina u majčino mleko. Kod miševa, solifenacin i/ili njegovi metaboliti se izlučuju u mleko i kod mladunčadi uzrokuju prekid razvoja koji je zavisio od doze (videti odeljak 5.3). Prema tome, primenu leka Soliphar treba izbegavati tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na to da lek Soliphar, kao i drugi antiholinergici, može uzrokovati zamućenje vida i povremeno, somnolenciju i zamor (videti odeljak 4.8. Neželjena dejstva), to može negativno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak bezbednosnog profila

Zbog farmakološkog dejstva solifenacina, lek Soliphar može izazvati opšta blaga do umerena antiholinergička neželjena dejstva. Učestalost antiholinergičkih neželjenih dejstava je dozno-zavisna.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije leka solifenacin bila su suva usta. Ova neželjena reakcija se javljala kod 11 % pacijenata lečenih dozom od 5 mg jednom dnevno, 22 % pacijenata lečenih dozom od 10 mg jednom dnevno, i kod 4 % pacijenata koji su dobijali placebo. Težina ove neželjene reakcije je najčešće bila blaga i tek je povremeno dovodila do prekida terapije. Generalno, komplijansa pacijenata je bila veoma velika (99 %) i oko 90 % pacijenata lečenih lekom solifenacin je okončalo studiju u trajanju od 12 nedelja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasifikacija sistema organa prema MedDRA	Veoma često ≥1/10	Često ≥1/100, <1/10	Povremeno ≥1/1 000, <1/100	Retko ≥ 1/10 000, <1/1 000	Veoma retko <1/10 000	Nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)
---	----------------------	------------------------	-------------------------------	-------------------------------	--------------------------	---

<i>Infekcije i infestacije</i>			infekcije mokraćnih puteva cistitis			
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>						anafilaktička reakcija*
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>						smanjenje apetita* hiperkalemija*
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>					halucinacije* stanje konfuzije*	delirijum*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			somnolencija disgeuzija	vertoglavica glavobolja*		
<i>Poremećaji oka</i>		zamućen vid	suvoća očiju			glaukom*
<i>Kardiološki poremećaji</i>						<i>Torsades de Pointes</i> * produženi QT interval na EKG-u* atrijalna fibrilacija* palpitacije* tahikardija*
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			suvoća nosa			disfonija*
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	suva usta	konstipacija mučnina dispepsija bol u abdomenu	gastro-ezofagealna refluksna bolest suvo grlo	opstrukcija creva fekalna impakcija, povraćanje*		ileus* nelagodnost u stomaku*
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>						oboljenja jetre* izmenjeni testovi funkcije jetre*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			suva koža	svrab*,	<i>Erythema multiforme</i> *, <i>urtikarija</i> *,	Eksfolijativni dermatitis*

				osip*	angioedem*	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>						mišićna slabost*
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			otežano mokrenje	retencija urina		oštećenje funkcije bubrega*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka</i>			umor periferni edemi			

* zabeleženo tokom postmarketinškog praćenja

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje solifenacin-sukcinatom potencijalno može izazvati teške antiholinergičke efekte. Najveća doza solifenacin-sukcinata slučajno data jednom pacijentu je bila 280 mg u petočasovnom periodu, dovodeći do promena mentalnog statusa koje nisu zahtevale hospitalizaciju.

Lečenje

U slučaju predoziranja solifenacin-sukcinatom kod pacijenta treba primeniti medicinski ugalj. Gastrična lavaža je od koristi ukoliko se izvede u roku od jednog sata, ali povraćanje ne treba izazivati.

Kao i kod drugih antiholinergika, simptomi se mogu lečiti na sledeći način:

- teški antiholinergički efekti na centralni nervni sistem kao što su halucinacije ili izrazita ekscitacija: lečiti fizostigminom ili karbapolom;
- konvulzije ili izrazita ekscitacija: lečiti benzodiazepinima;
- respiratorna insuficijencija: primena respiratora-veštačke ventilacije;
- tahikardija: lečiti beta-blokatorima;
- retencija urina: lečiti kateterizacijom;
- midrijaza: lečiti pilokarpinom u obliku kapi za oči, odnosno premeštanjem pacijenta u mračnu prostoriju.

Kao i kod drugih antimuskarinika, u slučaju predoziranja, posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa poznatim rizikom od produženja QT intervala (tj. hipokalemijom, bradikardijom ili istovremenom primenom

lekova za koje se zna da produžavaju QT interval) i pacijente sa relevantnim već postojećim bolestima srca (npr. ishemijom miokarda, aritmijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: urološki lekovi, lekovi za učestalo mokrenje i inkontinenciju

ATC šifra: G04BD08

Mehanizam dejstva

Solifenacin je kompetitivni, specifični antagonist holinergičkih receptora.

Mokraćna bešika je inervisana parasimpatičkim holinergičkim vlaknima. Acetilholin kontrahuje detrusor glatkog mišića putem muskarinskih receptora, od kojih je prvenstveno uključen podtip M₃. *In vitro* i *in vivo* farmakološke studije upućuju na to da je solifenacin kompetitivni inhibitor muskarinskih receptora podtipa M₃. Dodatno, pokazalo se da je solifenacin specifični antagonist muskarinskih receptora, sa veoma malim afinitetom, ili praktično bez afiniteta za druge receptore i jonske kanale.

Farmakodinamsko dejstvo

Terapija solifenacin-sukcinatom u dozama od 5 mg i 10 mg dnevno je ispitivana u nekoliko dvostruko slepih, randomizovanih, kontrolisanih kliničkih studija kod ispitanika muškog i ženskog pola sa prekomerno aktivnom mokraćnom bešikom.

Kako je prikazano u tabeli u nastavku teksta, doze od 5 mg kao i od 10 mg solifenacin-sukcinata dovele su do statistički značajnog poboljšanja primarnih i sekundarnih parametara efikasnosti u poređenju sa placebo. Efikasnost je postala uočljiva u toku jedne nedelje od početka ispitivanja i održala se tokom perioda od 12 nedelja. Dugotrajna otvorena studija je pokazala da se efikasnost održala tokom perioda od najmanje 12 meseci. Nakon 12 nedelja terapije oko 50 % pacijenata sa urinarnom inkontinencijom pre početka lečenja bili su bez epizoda inkontinencije i dodatno je kod 35 % pacijenata učestalost uriniranja bila smanjena na manje od 8 dnevno.

Lečenje simptoma prekomerno aktivne mokraćne bešike takođe je dovelo do poboljšanja niza parametara a u proceni kvaliteta života (engl. *Quality of Life measures*), kao što su opšta percepcija sopstvenog zdravlja, uticaj inkontinencije, funkcionalna ograničenja, fizička ograničenja, socijalna ograničenja, emocionalno stanje, ozbiljnost simptoma, težina mera i san/energija.

Rezultati (zbirni podaci) četiri kontrolisana ispitivanja faze III sa terapijom u trajanju od 12 nedelja

	placebo	solifenacin 5 mg jednom dnevno	solifenacin 10 mg jednom dnevno	tolterodin 2 mg dva puta dnevno
Broj mikturicija/24 sata				
Srednja početna vrednost	11,9	12,1	11,9	12,1
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	1,4	2,3	2,7	1,9
% promene od početne vrednosti	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)

n	1138	552	1158	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,004
Broj hitnih epizoda /24 sata				
Srednja početna vrednost	6,3	5,9	6,2	5,4
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	2,0	2,9	3,4	2,1
% promene od početne vrednosti	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,031
Broj epizoda inkontinencije/24 sata				
Srednja početna vrednost	2,9	2,6	2,9	2,3
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	1,1	1,5	1,8	1,1
% promene od početne vrednosti	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,009
Broj epizoda nokturija/24 sata				
Srednja početna vrednost	1,8	2,0	1,8	1,9
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	0,4	0,6	0,6	0,5
% promene od početne vrednosti	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-vrednost*		0,025	<0,001	0,199
Ispražnjeni volumen/mikturicija				
Srednja početna vrednost	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% promene od početne vrednosti	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	<0,001

Broj utrošenih uložaka/24 sata				
Srednja početna vrednost	3,0	2,8	2,7	2,7
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	0,8	1,3	1,3	1,0
% promene od početne vrednosti	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,010

Napomena: U 4 pivotalne studije primenjeni su placebo i solifenacin-sukcinat u dozi od 10 mg. U 2 od 4 studije primenjen je i solifenacin-sukcinat u dozi od 5 mg, a jedna studija je uključila i primenu tolterodina u dozi od 2 mg dva puta dnevno.

Nisu svi parametri i terapijske grupe uključeni u svaku pojedinačnu studiju. Zbog toga, navedeni broj pacijenata može odstupati zavisno od parametara i terapijske grupe.

* p-vrednost je data za poređenje sa placebo

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon uzimanja tableta solifenacin-sukcinata, maksimalne koncentracije solifenacina u plazmi (vrednost C_{max}) se postižu nakon 3 do 8 sati. Vrednost t_{max} je nezavisna od doze. Vrednost C_{max} i površina ispod krive (AUC) se povećava proporcionalno dozi u rasponu između 5 mg i 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost je oko 90 %. Unos hrane ne utiče značajno na vrednosti C_{max} i AUC solifenacina.

Distribucija

Prividni volumen distribucije solifenacina nakon intravenske primene je oko 600 l. Solifenacin se u najvećoj meri (oko 98 %) vezuje za proteine plazme, primarno za alfa1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin podleže obimnom metabolizmu u jetri, prvenstveno od strane citohrom P450 3A4 (CYP3A4) izoenzima. Međutim, postoje i alternativni metabolički putevi, koji su uključeni u metabolizam solifenacina. Sistemski klirens solifenacina je oko 9,5 l/sat a terminalno poluvreme eliminacije 45-68 sati. Nakon oralnog doziranja, pored solifenacina u plazmi je identifikovan i jedan farmakološki aktivan metabolit (4R-hidroksi solifenacin) i tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksidi i 4R-hidroksi-N-oksidi solifenacina).

Eliminacija

Nakon pojedinačne primene 10 mg ^{14}C radioaktivno obeleženog solifenacina, otkriveno je oko 70 % radioaktivnog signala u urinu i 23 % u fecesu tokom 26 dana. U urinu, oko 11 % signala je poticalo od neizmenjenog molekula; oko 18 % od metabolita N-oksida, 9 % kao 4R-hidroksi-N-oksidi i 8 % kao 4R-hidroksi metabolit (aktivni metabolit).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna u opsegu terapijskih doza.

Ostale grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doza prema starosti pacijenta. Studije kod starijih pacijenata su pokazale da je izloženost solifenacinu, izražena kao AUC vrednost, nakon primene solifenacin-sukcinata (doza od 5 mg i 10 mg jednom dnevno) bila slična kod zdravih starijih ispitanika (od 65 do 80 godina) i zdravih mladih ispitanika (mladih od 55 godina). Srednja vrednost brzine resorpcije izražena kao t_{max} bila je nešto sporija kod starijih i terminalno poluvreme eliminacije je bilo oko 20 % duže kod starijih ispitanika. Smatra se da ove umerene razlike nisu klinički značajne.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena farmakokinetika solifenacina kod dece i adolescenata.

Pol

Pol ne utiče na farmakokinetiku solifenacina.

Rasa

Rasa ne utiče na farmakokinetiku solifenacina.

Oštećenje funkcije bubrega

Vrednosti AUC i C_{max} solifenacina se ne razlikuju značajno kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), izloženost solifenacinu je bila značajno veća nego u kontrolnoj grupi, sa povećanjem vrednosti C_{max} od oko 30 %, AUC -a više od 100 % i $t_{1/2}$ za više od 60 %. Uočena je statistički značajna veza između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina.

Farmakokinetika leka nije ispitivana kod pacijenata na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7 do 9) nije bilo uticaja na vrednost C_{max} , AUC, vrednost se povećala za 60 %, a $t_{1/2}$ se udvostručila. Farmakokinetika solifenacina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na naročiti rizik za ljude bazirano na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, fertiliteta, embriofetalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. U studijama pre- i postnatalnog razvoja sprovedenim na miševima, primena solifenacina ženama tokom laktacije uzrokovalo je dozno-zavisnu nižu stopu preživljavanja nakon rođenja, smanjenu telesnu masu mladunaca i sporiji fizički razvoj u klinički značajnom stepenu. Dozno-zavisno povećanje mortaliteta bez prethodnih kliničkih pokazatelja bilo je zapaženo kod juvenilnih miševa koji su od 10. ili od 21. dana nakon okota bili tretirani dozama kojima se postiže farmakološko dejstvo i u obe grupe je zapažena veća stopa mortaliteta u poređenju sa odraslim miševima. Kod juvenilnih miševa koji su tretirani od 10. dana nakon okota, sistemska izloženost supstanci je bila veća od onih kod odraslih miševa; lečenje od 21. dana od okota, sistemska izloženost supstanci je bila uporediva sa onom kod odraslih miševa. Nisu poznate kliničke implikacije povećanog mortaliteta kod mladunaca miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Soliphar, 5mg, film tablete:

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;

hipromeloza (E464);

magnezijum-stearat (E572).

Film (obloga) tablete:

Opadry yellow 03K520019:

HPMC 2910/ hipromeloza (E464);
titan-dioksid (E171);
triacetin (E1518);
talk (E553b);
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

Soliphar, 10 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
hipromeloza (E464);
magnezijum-stearat (E572).

Film (obloga) tablete:

Opadry pink 03K540030:

HPMC 2910/ hipromeloza (E464);
titan-dioksid (E171);
triacetin (E1518);
talk (E553b);
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Soliphar, 5 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC – Al blister u kojem se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera (3x10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Soliphar, 10 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC – Al blister u kojem se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera (3x10 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD, Viline vode bb, Beograd-Palilula

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Soliphar, 5 mg, film tablete: 000461641 2023

Soliphar, 10 mg, film tablete: 000461642 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.06.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2026.