

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vesicare[®], 5 mg, film tablete

Vesicare[®], 10 mg, film tablete

INN: solifenacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vesicare 5 mg, film tablete:

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (107,5 mg).

Vesicare 10 mg, film tablete:

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (102,5 mg).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Vesicare 5 mg, film tablete: okrugle, svetložute film tablete, sa utisnutom oznakom "150" i logom proizvođača na istoj strani.

Vesicare 10 mg, film tablete: okrugle, svetloružičaste film tablete, sa utisnutom oznakom "151" i logom proizvođača na istoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija hitne inkontinencije, i/ili povećane frekvence pražnjenja mokraćne bešike, s obzirom da se urgencija može javiti kod pacijenata sa sindromom preterano aktivne mokraćne bešike.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i stariji pacijenti

Preporučena doza iznosi 5 mg solifenacin-sukcinata jednom dnevno. Prema potrebi, doza se može povećati na 10 mg solifenacin-sukcinata jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Vesicare kod dece još nisu utvrđeni. Stoga Vesicare ne treba primenjivati kod dece.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doza za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina > 30 mL/min). Pacijente sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤30 mL/min) treba lečiti oprezno i ne treba primenjivati doze veće od 5 mg jednom dnevno (videti poglavlje 5.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno prilagođavanje doza za pacijente sa blagim oštećenjem jetre. Pacijente sa umerenim stepenom oštećenja jetre (*Child-Pugh* vrednost od 7 do 9) treba lečiti sa oprezom i ne treba primenjivati doze veće od 5 mg jednom dnevno (videti poglavlje 5.2).

Istovremena primena jakih inhibitora citohroma P450 3A4

Najviša doza leka treba da bude ograničena na 5 mg kod pacijenata koji se istovremeno leče ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4, npr. ritonaviro, nelfinavirom, itrakonazolom (videti poglavlje 4.5).

Način primene

Vesicare treba uzimati oralno tako što se cela tableta proguta sa dovoljnom količinom tečnosti. Može se uzimati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Solifenacin je kontraindikovano kod pacijenata sa retencijom urina, teškim gastrointestinalnim stanjima (uključujući toksični megakolon), mijastenijom gravis ili glaukomom uskog ugla, kao i kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja ovih stanja.

- Kod pacijenata preosetljivih na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka koje su navedene u poglavlju 6.1
- Kod pacijenata na hemodijalizi (videti poglavlje 5.2)
- Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti poglavlje 5.2)
- Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umerenim oštećenjem funkcije jetre i koji su na terapiji snažnim CYP3A4 inhibitorima, npr. ketokonazolom (videti poglavlje 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka terapije lekom Vesicare, potrebno je proveriti da li postoje drugi uzroci čestog mokrenja (srčana insuficijencija ili bolest bubrega). Ako postoji infekcija urinarnog trakta, potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju.

Vesicare treba koristiti sa oprezom kod pacijenata:

- sa klinički značajnom opstrukcijom mokraćne bešike, sa rizikom od retencije urina.
- sa opstruktivnim poremećajima gastrointestinalnog trakta.
- sa rizikom od smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta.
- sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min; videti poglavlja 4.2 i 5.2), i kod ovih pacijenata doze ne treba da budu veće od 5 mg.
- sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* vrednost od 7 do 9; videti poglavlja 4.2 i 5.2), i kod ovih pacijenata doze ne treba da budu veće od 5 mg.
- koji istovremeno uzimaju snažne inhibitore CYP3A4, npr. ketokonazol (videti poglavlja 4.2 i 4.5).
- sa hijatalnom hernijom/ gastro-ezofagealnim refluksom i/ili koji istovremeno uzimaju lekove (poput bisfosfonata) koji mogu uzrokovati ili pogoršati ezofagitis.
- autonomnom neuropatijom.

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

Bezbednost i efikasnost još nisu utvrđene kod pacijenata sa neurogenim uzrokom prekomerne aktivnosti detruzora mokraćne bešike.

Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem netolerancije na galaktozu, deficijencijom Lapp-laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Kod nekih pacijenata koji uzimaju Vesicare, prijavljena je pojava angioedema sa opstrukcijom respiratornih puteva. Ukoliko se javi angioedem, terapiju lekom Vesicare treba prekinuti i primeniti odgovarajuće mere i/ili terapiju.

Anafilaktička reakcija zabeležena je kod nekih pacijenata koji su uzimali solifenacin-sukcinat. Kod pacijenata kod kojih se javi anafilaktička reakcija, terapiju solifenacin-sukcinatom treba prekinuti i primeniti odgovarajuću terapiju i / ili preduzeti odgovarajuće mere.

Najveći efekat leka Vesicare može se utvrditi najranije nakon 4 nedelje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakološke interakcije

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

Solifenacin može smanjiti delovanje lekova koji podstiču pokretljivost gastrointestinalnog trakta, poput metoklopramida i cisaprida.

Farmakokinetičke interakcije

In vitro studije su pokazale da solifenacin u terapijskim koncentracijama ne inhibira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 izoenzime dobijene iz mikrozoma humane jetre. Stoga je mala verovatnoća da solifenacin može da promeni klirens lekova koje metabolišu navedeni CYP enzimi.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku solifenacina

Solifenacin se metaboliše pomoću CYP3A4. Istovremena primena ketokonazola (200 mg/dan), snažnog inhibitora CYP3A4, dovela je do dvostrukog povećanja PIK vrednosti solifenacina, dok je istovremena primena ketokonazola u dozi od 400 mg/dan dovela do trostrukog povećanja PIK vrednosti solifenacina. Prema tome, maksimalna doza leka Vesicare treba da bude ograničena na 5 mg, kada se koristi istovremeno sa ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol) (videti poglavlje 4.2).

Istovremena terapija solifenacinom i snažnim inhibitorom CYP3A4 je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega ili umerenim oštećenjem jetre.

Efekti indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i njegovih metabolita nisu ispitivani, kao ni efekti supstrata većeg afiniteta za CYP3A4 na izloženost solifenacinu. Budući da se solifenacin metaboliše pomoću CYP3A4, moguće su farmakokinetičke interakcije sa drugim supstratima CYP3A4 većeg afiniteta (npr. verapamilom, diltiazemom) i induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom).

Uticaj solifenacina na farmakokinetiku drugih lekova

Oralni kontraceptivi

Primena leka Vesicare nije pokazala nikakvu farmakokinetičku interakciju solifenacina sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (etinilestradiol/levonorgestrel).

Varfarin

Primena leka Vesicare nije uticala na farmakokinetiku R-varfarina ili S-varfarina ili njihov uticaj na protrombinsko vreme.

Digoksin

Primena leka Vesicare nije uticala na farmakokinetiku digoksina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o ženama koje su ostale u drugom tokom terapije lekom solifenacina. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktan štetni efekat na plodnost, razvoj embriona/fetusa ili porođaj (videti poglavlje 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Savetuje se oprez kod propisivanja leka trudnicama.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju solifenacina u majčino mleko. Kod miševa, solifenacin i/ili njegovi metaboliti su se izlučivali u mleko, i kod mladunčadi prouzrokovali prekid razvoja koji je zavisio od doze (videti poglavlje 5.3). Prema tome tokom dojenja treba izbegavati uzimanje leka Vesicare.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Solifenacin, poput drugih antiholinergika, može uzrokovati zamućenje vida i, povremeno, pospanost i umor (videti poglavlje 4.8, Neželjena dejstva), a to može negativno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Najčešće prijavljena neželjena reakcija kod primene leka Vesicare su suva usta. Ova reakcija se javila se kod 11% pacijenata lečenih dozom od 5 mg jednom dnevno, kod 22% pacijenata lečenih dozom od 10 mg jednom dnevno i kod 4% pacijenata koji su primali placebo. Radilo se o generalno blagoj neželjenoj reakciji koja je samo u nekim slučajevima dovela do prekida terapije. U globalu, komplikansa pacijenata je bila vrlo visoka (oko 99%) i otprilike 90% pacijenata lečenih lekom Vesicare je završilo celokupni studijski period od 12 nedelja terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

MedDRA kategorija sistema organa	Veoma česte ≥1/10	Česte ≥1/100, <1/10	Povremene ≥1/1000, <1/100	Retke ≥1/10000, <1/1000	Veoma retke <1/10000,	Nepoznato (učestalost se ne može proceniti na
Infekcije i infestacije			Infekcija urinarnog trakta Cistitis			
Poremećaji imunskog sistema						Anafilaktičke reakcije *
Poremećaji metabolizma i ishrane						Smanjenje apetita* Hiperkalijemija *
Psihijatrijski poremećaji					Halucinacije* Konfuzna stanja*	Delirijum*
Poremećaji nervnog sistema			Somnolencija Disgeuzija	Vrtoglavica* Glavobolja*		
Poremećaji oka		Zamućen vid	Suvoća očiju			Glaukom*
Kardiološki poremećaji						<i>Torsades de Pointes</i> * Produženi QT interval* Atrijalna fibrilacija* Palpitacije* Tahikardija*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Suvoća nosa			Disfonija*
Gastrointestinalni i poremećaji	Suvoća usta	Konstipacija Mučnina Dispepsija Bol u trbuhu	Gastroezofagealne i refluksne bolesti Suvoća grla	Opstrukcija creva Fekalna impakcija Povraćanje *		Ileus* Neprijatnost u stomaku*
Hepatobilijarni poremećaji						Poremećaj jetre* Abnormalni testovi funkcije jetre *

Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Suvoća kože	Osip * Svrab*	<i>Erythema multiforme</i> * Urtikarija* Angioedem*	Eksfolijativni dermatitis*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva						Mišićna slabost*
Poremećaji bubrega i uinarnog sistema			Teškoće sa mokrenjem	Zadržavanje mokraće		Oštećenje bubrega*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			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 sa solifenacin-sukcinatom može izazvati teška antiholinergička dejstva. Najveća doza solifenacina koja je slučajno data jednom pacijentu iznosila je 280 mg u periodu od 5 sati, i dovela je do promena mentalnog statusa koje nisu zahtevale hospitalizaciju.

Lečenje

U slučaju predoziranja solifenacin-sukcinatom, pacijenta bi trebalo lečiti aktivnim ugljem. Ispiranje želuca je korisno ako se sprovede u roku od 1 sata, ali ne bi trebalo izazivati povraćanje.

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

- teška antiholinergička dejstva na centralni nervni sistem poput halucinacija ili izraženog uzbuđenja: lečiti fizostigminom ili karbaholom,
- konvulzije ili izraženo uzbuđenje: lečiti benzodiazepinima,
- respiratorna insuficijencija: primena respiratora,
- tahikardija: lečiti beta-blokatorima,
- urinarna retencija: lečiti kateterizacijom,
- midrijaza: lečiti pilokarpinom u obliku kapi za oči i/ili staviti pacijenta u tamnu prostoriju.

Kao i kod drugih antimuskarinskih lekova, u slučaju predoziranja potrebno je posvetiti posebnu pažnju pacijentima kod kojih je poznat rizik od produženja QT-intervalu (tj. hipokalemija, bradikardija i istovremeno uzimanje lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval) i relevantne već postojeće bolesti srca (tj. ishemija miokarda, aritmija, kongestivna srčana insuficijencija).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali urološki lekovi, uključujući spazmolitike. Urinarni spazmolitici

ATC šifra: G04BD08

Mehanizam delovanja:

Solifenacin je kompetitivni, specifični antagonist holinergičkih receptora.

Mokraćnu bešiku inervišu parasimpatički holinergički nervi. Acetilholin kontrahuje glatki mišić detruzora preko muskarinskih receptora, od kojih je prvenstveno uključen podtip M3. *In vitro* i *in vivo* farmakološke studije pokazuju da je solifenacin kompetitivni inhibitor muskarinskog receptora podtipa M3. Pored toga, pokazalo se da je solifenacin specifični antagonist muskarinskih receptora, budući da je pokazano da ima mali ili da nema afinitet za različite druge receptore i jonske kanale.

Farmakodinamski efekti:

Lečenje lekom Vesicare u dozama od 5 mg i 10 mg dnevno je ispitivano u nekoliko dvostruko slepih, randomizovanih, kontrolisanih, kliničkih ispitivanja na muškarcima i ženama sa preterano aktivnom bešikom.

Kao što je prikazano u tabeli ispod, doze od 5 mg i od 10 mg Vesicare dovele su do statistički značajnih poboljšanja primarnih i sekundarnih parametara u poređenju sa placebom. Efikasnost leka je primećena u toku jedne nedelje od početka terapije i održala se tokom perioda od 12 nedelja. Dugotrajna otvorena studija je pokazala da se efikasnost održala tokom najmanje 12 meseci. Nakon 12 nedelja terapije, oko 50% pacijenata koji su pre terapije patili od inkontinencije nije imalo epizode inkontinencije a pored toga 35% pacijenata je postiglo učestalost mikturicija do manje od 8 mikturicija dnevno. Lečenje simptoma preterano aktivne mokraćne bešike dovodi i do korisnih efekata za niz mera kvaliteta života (engl. *Quality of Life measures*), kao što je opšta percepcija zdravstvenog stanja, uticaj inkontinencije, ograničenja funkcije, fizička ograničenja, društvena ograničenja, emocije, težina i ozbiljnost simptoma, i san/energija.

Rezultati (zbirni podaci) četiri kontrolisane studije faze 3 sa terapijom u trajanju od 12 nedelja

	Placebo	Vesicare 5 mg 1x1	Vesicare 10 mg 1x1	Tolterodin 2 mg 2x1
Broj mikturicija/24 sata				
Srednja početna vrednost	11,9	12,1	11,9	12,1
Srednja vrednost smanjenja od početne	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	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	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 nokturije/24 sata				
Srednja početna vrednost	1,8	2,0	1,8	1,9
Srednja vrednost smanjenja od početne	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	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 uložaka/24 sata				
Srednja početna vrednost	3,0	2,8	2,7	2,7
Srednja vrednost smanjenja od početne	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 Vesicare od 10 mg i placebo. U 2 od 4 studije primenjen je Vesicare od 5 mg, a jedno od ispitivanja obuhvatilo je tolterodin u dozi od 2 mg 2x1.

Nisu procenjivani svi parametri i terapijske grupe u svakoj pojedinačnoj studiji. Stoga, broj navedenih pacijenata može odstupati prema parametru i terapijskoj grupi.

* P-vrednost za poređenje sa placebom u paru

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon uzimanja tableta Vesicare, maksimalne koncentracije solifenacina u plazmi (C_{max}) postižu se nakon 3 do 8 sati. Vrednost t_{max} ne zavisi od doze. Vrednost C_{max} i površina ispod krive (PIK) se povećavaju srazmerno dozi između 5 i 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost je oko 90%.

Uzimanje hrane ne utiče na vrednosti C_{max} i PIK solifenacina.

Distribucija

Očigledni volumen distribucije solifenacina nakon intravenske primene je oko 600 l. Solifenacin se u velikoj meri (oko 98%) vezuje za proteine plazme, prvenstveno glikoprotein α_1 -kiseline.

Volumen distribucije solifenacina nakon intravenske primene je oko 600 L. Solifenacin se u najvećoj meri (oko 98%) vezuje za proteine plazme, primarno za α_1 -kiselu glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin se u velikoj meri metaboliše u jetri, prvenstveno uz pomoć citohroma P450 3A4 (CYP3A4). Međutim, postoje alternativni metabolički putevi, koji mogu doprineti metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina je oko 9,5 L/sat, a terminalno poluvreme eliminacije iznosi 45 - 68 sati. Nakon oralnog

doziranja, pored solifenacina u plazmi je utvrđen 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 [¹⁴C-obebeženog]-solifenacina, otkriveno je oko 70% radioaktivnosti u urinu i 23% u fecesu nakon 26 dana. U urinu je oko 11% radioaktivnosti pronađeno u obliku nepromenjene aktivne supstance; oko 18% u obliku N-oksida metabolita, 9% u obliku 4R-hidroksi-N-oksida metabolita i 8% u obliku 4R-hidroksi metabolita (aktivnog metabolita).

Linearnost/ne-linearnost

Farmakokinetika je linearna u okviru raspona terapijskih doza.

Druge posebne populacije

Stariji

Nije potrebno prilagođavanje doze prema starosti pacijenata. Studije kod starijih osoba su pokazale da je izloženost solifenacinu, izražena kao PIK, nakon primene solifenacin-sukcinata (5 mg i 10 mg jednom dnevno) bila slična kod zdravih starijih ispitanika (uzrasta 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, a terminalno poluvreme eliminacije bilo je oko 20% duže kod starijih ispitanika. Te umerene razlike ne smatraju se klinički značajnim.

Farmakokinetika solifenacina nije utvrđena kod dece i adolescenata.

Pol

Pol ne utiče na farmakokinetiku solifenacina.

Rasa

Na farmakokinetiku solifenacina ne utiče rasa.

Poremećaj funkcije bubrega

Vrednosti PIK i C_{max} za solifenacin kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem bubrega nisu se značajno razlikovale od onih kod zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min), izloženost solifenacinu bila je značajno veća nego kod kontrolnih ispitanika sa povećanjima C_{max} od oko 30%, PIK od više od 100% i $t_{1/2}$ od više od 60%. Statistički značajna korelacija uočena je između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina.

Kod pacijenata na hemodijalizi nije ispitivana farmakokinetika leka.

Poremećaj funkcije jetre

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na naročiti rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakologije bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, plodnosti, embriofetalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja kod miševa, terapija solifenacinom kod ženki tokom laktacije uzrokovala je nižu stopu preživljavanja nakon porođaja koja je zavisila od doze, smanjenu telesnu masu mladunčeta i sporiji fizički razvoj u nivoima koji su klinički značajni.

Dozno zavisno povećanje smrtnosti, bez prethodnih kliničkih znakova, kod juvenilnih miševa koji su od 10-tog ili od 21-og dana nakon rođenja tretirani dozama sa potvrđenim farmakološkim dejstvom, se desilo kod obe grupe u odnosu na odrasle miševe. Kod juvenilnih miševa koji su tretirani od 10-tog dana nakon okota, sistemska izloženost supstanci je veća nego kod odraslih miševa; lečenje od 21-og dana od okota,

sistemska izloženost je uporediva sa izloženošću kod odraslih miševa. Nisu poznate kliničke implikacije povećane smrtnosti kod juvenilnih miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Vesicare, 5 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

skrob, kukuruzni
laktoza, monohidrat
hipromeloza
magnezijum-stearat

Obloga (film) tablete Opadry Yellow 03F12967:

makrogol 8000
talk
hipromeloza
titan-dioksid (E171)
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Vesicare, 10 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

skrob, kukuruzni
laktoza, monohidrat
hipromeloza
magnezijum-stearat

Obloga (film) tablete Opadry Pink 03F14895:

makrogol 8000
talk
hipromeloza
titan-dioksid (E171)
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister, koji se sastoji od PVC filma i aluminijumske folije.

Spoljašnje pakovanje leka Vesicare, 5 mg je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta (10 film tableta) ili 3 blistera sa po 10 film tableta (30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Spoljašnje pakovanje leka Vesicare, 10 mg je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta (30 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)

Nema posebnih uslova.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTELLAS PHARMA BEOGRAD
Strahinjića Bana 39, Beograd-Stari Grad

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Vesicare, film tablete, 30 x (5mg): 515-01-03350-16-001

Vesicare, film tablete, 10 x (5mg): 515-01-03351-16-001

Vesicare, film tablete, 30 x (10mg): 515-01-03352-16-001

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

Datum prve dozvole:

Vesicare, film tablete, 30 x (5mg): 17.01.2012.

Vesicare, film tablete, 10 x (5mg): 02.03.2012.

Vesicare, film tablete, 30 x (10mg): 17.01.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2017.