

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Urotrim 5 mg filmom obložene tablete  
Urotrim 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Urotrim 5 mg filmom obložene tablete: svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg solifenacinsukcinata, što odgovara 3,8 mg solifenacina.

Urotrim 10 mg filmom obložene tablete: svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg solifenacinsukcinata, što odgovara 7,5 mg solifenacina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 78,0 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Urotrim 5 mg filmom obložena tableta: svijetlo žuta do žuta, okrugla, standardna, konveksna, filmom obložena tableta, promjera 8 mm, s utisnutim „S5“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

Urotrim 10 mg filmom obložena tableta: svijetlo ružičasta do ružičasta, okrugla, standardna, konveksna, filmom obložena tableta, promjera 8 mm, s utisnutim „S10“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje neodgodive inkontinencije i/ili povećane učestalosti mokrenja i neodgodive potrebe za mokrenjem u bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mjehura.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli, uključujući starije osobe*

Preporučena doza je 5 mg solifenacinsukcinata jednom dnevno. Prema potrebi, doza se može povećati na 10 mg solifenacinsukcinata jednom dnevno.

*Pedijatrijski bolesnici*

Sigurnost i djelotvornost lijeka u djece još nisu utvrđene. Stoga se solifenacinsukcinat ne smije primjenjivati u djece.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >30 ml/min). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤30 ml/min) potrebno je liječiti s oprezom te ne smiju dobivati više od 5 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

*Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Nije potrebna nikakva prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9) potrebno je liječiti s oprezom te ne

smiju dobivati više od 5 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

#### *Snažni inhibitori citokroma P450 3A4*

Tijekom istodobnog liječenja s ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4, npr. ritonaviro, nelfinavirom, itrakonazolom, najviša doza solifenacinsukcinata mora biti ograničena na 5 mg (vidjeti dio 4.5).

#### Način primjene

Urotrim tablete potrebno je progutati cijele, s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obroku.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s retencijom urina, teškim stanjima probavnog sustava (uključujući toksični megakolon), miastenijom gravis ili glaukomom uskog kuta te bolesnici kod kojih postoji rizik od tih stanja.

Bolesnici na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, koji se liječe snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi**

Prije početka liječenja solifenacinsukcinatom, potrebno je provjeriti druge uzroke čestog mokrenja (zatajenje srca ili bolest bubrega). Ako je prisutna infekcija mokraćnog sustava, potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju.

Urotrim je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika:

- s klinički značajnom opstrukcijom protoka iz mjehura s rizikom od retencije urina.
- s opstruktivnim poremećajima probavnog sustava.
- s rizikom od smanjenog motiliteta probavnog sustava.
- s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) te u tih bolesnika doze ne smiju biti više od 5 mg.
- s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) te u tih bolesnika doze ne smiju biti više od 5 mg.
- koji istodobno uzimaju snažni inhibitor CYP3A4, npr. ketokonazol (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- s hijatalnom hernijom/gastro-ezofagealnim refluksom i/ili onih koji istodobno uzimaju lijekove (poput bisfosfonata) koji mogu uzrokovati ili pogoršati upalu jednjaka.
- s autonomnom neuropatijom.

Produljenje QT intervala i Torsade de Pointes zapaženi su u bolesnika s rizičnim faktorima kao što su već postojeći produljeni QT sindrom i hipokalemija.

Sigurnost i djelotvornost još nisu utvrđene u bolesnika s neurogenim uzrokom prekomjerne aktivnosti detruzora.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

U nekih bolesnika koji su uzimali solifenacinsukcinat javio se angioedem s opstrukcijom dišnih putova. U slučaju pojave angioedema, potrebno je prestati s primjenom solifenacinsukcinata i primijeniti odgovarajuće liječenje i/ili poduzeti odgovarajuće mjere.

U nekih je bolesnika koji su uzimali solifenacinsukcinat zabilježena anafilaktička reakcija. U bolesnika s anafilaktičkom reakcijom primjenu solifenacinsukcinata potrebno je prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje i/ili poduzeti odgovarajuće mjere.

Maksimalni učinak solifenacinsukcinata može se utvrditi najranije nakon 4 tjedna.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Farmakološke interakcije

Istodobno liječenje drugim lijekovima s antikolinergičkim svojstvima može dovesti do jačeg terapijskog učinka i nuspojava. Kod prijelaza na drugi antikolinergični lijek potreban je vremenski razmak od otprilike jednog tjedna nakon prestanka liječenja solifenacinsukcinatom. Istodobno uzimanje agonista kolinergičkih receptora može smanjiti terapijski učinak solifenacina.

Solifenacin može smanjiti djelovanje lijekova koji potiču motilitet probavnog sustava, poput metoklopramida i cisaprida.

### Farmakokinetičke interakcije

*In vitro* ispitivanja pokazala su da solifenacin u terapijskim koncentracijama ne inhibira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 dobivene iz mikrosoma ljudske jetre. Stoga nije vjerojatno da solifenacin mijenja klirens lijekova koje metaboliziraju navedeni CYP enzimi.

#### Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku solifenacina

Solifenacin se metabolizira pomoću CYP3A4. Istodobna primjena ketokonazola (200 mg/dan), snažnog inhibitora CYP3A4, dovela je do dvostrukog povećanja AUC solifenacina, dok je primjena ketokonazola u dozi od 400 mg/dan dovela do trostrukog povećanja AUC solifenacina. Stoga bi najviša doza Urotrima trebala biti ograničena na 5 mg kad se taj lijek koristi istodobno s ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (vidjeti dio 4.2).

Istodobno liječenje solifenacinom i snažnim inhibitorom CYP3A4 kontraindicirano je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Utjecaj indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i njegovih metabolita nije ispitan, kao ni djelovanje supstrata CYP3A4 višeg afiniteta na izloženost solifenacinu. Budući da se solifenacin metabolizira pomoću CYP3A4, moguće su farmakokinetičke interakcije s drugim supstratima CYP3A4 višeg afiniteta (npr. verapamil, diltiazem) i induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin).

#### Utjecaj solifenacina na farmakokinetiku drugih lijekova

##### *Oralni kontraceptivi*

Uzimanje solifenacinsukcinata nije utjecalo na farmakokinetiku kombiniranih oralnih kontraceptiva (etinilestradiol/levonorgestrel).

##### *Varfarin*

Uzimanje solifenacinsukcinata nije promijenilo farmakokinetiku *R*-varfarina ili *S*-varfarina ili njihov utjecaj na protrombinsko vrijeme.

##### *Digoksin*

Uzimanje solifenacinsukcinata nije utjecalo na farmakokinetiku digoksina.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema kliničkih podataka o ženama koje su zatrudnjele tijekom uzimanja solifenacinsukcinata. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravno štetno djelovanje na plodnost, razvoj embrija/fetusa ili porod (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Potreban je oprez kod propisivanja lijeka trudnicama.

### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju solifenacina u majčino mlijeko. U miševa su se solifenacin i/ili njegovi metaboliti izlučivali u mlijeko i u mladunčadi uzrokovali usporeni razvoj ovisno o dozi (vidjeti dio 5.3). Stoga je tijekom dojenja potrebno izbjegavati uzimanje solifenacina.

### Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima solifenacina na plodnost kod muškaraca i žena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Međutim poželjno je, kao mjeru opreza, izbjegavati uporabu solifenacinsukcinata u bolesnica koje planiraju trudnoću.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Solifenacin, poput drugih antikolinergika, može uzrokovati zamagljeni vid te, manje često, somnolenciju i umor (vidjeti dio 4.8), a to može negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Zbog farmakološkog djelovanja solifenacina, solifenacinsukcinat može uzrokovati antikolinergičke nuspojave, najčešće blage do umjerene težine. Učestalost antikolinergičkih nuspojava je ovisna o dozi.

Najčešće prijavljena nuspojava kod solifenacinsukcinata su suha usta. Pojavila se u 11 % bolesnika liječenih dozom od 5 mg jednom dnevno, u 22 % bolesnika liječenih dozom od 10 mg jednom dnevno i u 4 % bolesnika koji su dobivali placebo. Radilo se o općenito blagoj nuspojavi koja je samo u nekim slučajevima dovela do prestanka liječenja. Općenito je suradljivost u liječenju bila vrlo visoka (oko 99 %) te je otprilike 90 % bolesnika liječenih solifenacinsukcinatom završilo cjelokupno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana.

Tablični prikaz nuspojava

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Vrlo često</b> $\geq 1/10$	<b>Često</b> $>1/100,$ $<1/10$	<b>Manje često</b> $>1/1000,$ $<1/100$	<b>Rijetko</b> $>1/10\ 000,$ $<1/1000$	<b>Vrlo rijetko</b> $<1/10\ 000$	<b>Nepoznato</b>  (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Infekcije i infestacije</b>			infekcija mokraćnog sustava  cistitis			
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>						anafilaktička reakcija*
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>						smanjen apetit*  hiperkalemija*
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>					halucinacije*  konfuzno stanje*	delirij*
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>			somnolencija  disgeuzija	omaglica*  glavobolja*		
<b>Poremećaji oka</b>		zamagljeni vid	suhe oči			glaukom*

<b>Srčani poremećaji</b>						Torsade de Pointes* EKG QT produljenje* fibrilacija atrijska palpitacije* tahikardija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>			suhoća nosa			disfonija*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	suha usta	konstipacija mučnina dispepsija bol u abdomenu	gastroezofagealne refluksne bolesti suho grlo	opstrukcija kolona fekalna impakcija povraćanje*		ileus* abdominalna nelagoda*
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>						poremećaji jetre* poremećeni testovi jetrene funkcije*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			suha koža	osip* svrbež*	eritema multiforme* urtikarija* angioedem*	eksfolijativni dermatitis*
<b>Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva</b>						mišićna slabost*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			teškoće s mokrenjem	retencija urina		oštećenje bubrega*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			umor periferni edemi			

\*primijećene nakon stavljanja lijeka u promet

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

Predožiranje solifenacinsukcinatom može uzrokovati teške antikolinergičke učinke. Najviša doza solifenacinsukcinata slučajno dana jednom bolesniku u razdoblju od 5 sati iznosila je 280 mg i uzrokovala je promjene u mentalnom statusu koje nisu zahtijevale hospitalizaciju.

### Liječenje

U slučaju predožiranja solifenacinsukcinatom, bolesnika je potrebno liječiti aktivnim ugljenom. Ispiranje želuca je korisno ako se provede unutar 1 sata, ali ne treba inducirati povraćanje.

Kao i kod drugih antikolinergika, simptomi se mogu liječiti na sljedeći način:

- teške središnje antikolinergičke učinke poput halucinacija ili izraženog uzbuđenja: liječiti fizostigminom ili karbakolom.
- konvulzije ili izraženo uzbuđenje: liječiti benzodiazepinima.
- respiratorna insuficijencija: primjena respiratora.
- tahikardija: liječiti beta-blokatorima.
- urinarna retencija: liječiti kateterizacijom.
- midrijaza: liječiti kapima za oči pilokarpina i/ili staviti bolesnika u tamnu prostoriju.

Kao i kod drugih antimuskarinskih lijekova, u slučaju predožiranja potrebno je posvetiti posebnu pozornost bolesnicima u kojih je poznat rizik od produljenja QT intervala (tj. hipokalemija, bradikardija i istodobna primjena lijekova za koje je poznato da mogu produljiti QT interval) i relevantnim već postojećim bolestima srca (tj. ishemija miokarda, aritmija, kongestivno zatajenje srca).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni; pripravci koji djeluju na mokraćni sustav; ostali urologici; urinarni spazmolitici, ATK oznaka: G04B D08.

### Mehanizam djelovanja

Solifenacin je kompetitivni, specifični antagonist kolinergičkih receptora.

Mokraćni mjehur inerviraju parasimpatički kolinergički živci. Acetilkinolin steže glatki mišić detruzora preko muskarinskih receptora, od kojih je prvenstveno uključen podtip M3. *In vitro* i *in vivo* farmakološka ispitivanja pokazuju da je solifenacin kompetitivni inhibitor muskarinskog receptora podtipa M3. Osim toga, solifenacin se pokazao specifičnim antagonistom za muskarinske receptore jer je pokazao mali ili nikakav afinitet za različite druge receptore i ionske kanale.

### Farmakodinamički učinci

Liječenje solifenacinsukcinatom u dozama od 5 mg i 10 mg dnevno ispitivano je u više dvostruko slijepih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja na muškarcima i ženama s prekomjerno aktivnim mjehurom.

Kao što je prikazano u tablici dalje u tekstu, doze od 5 mg i 10 mg solifenacinsukcinata dovele su do statistički značajnog poboljšanja primarnog i sekundarnog ishoda u usporedbi s placebom. Djelotvornost lijeka uočena je u roku od jednog tjedna od početka liječenja i stabilizirala se kroz razdoblje od 12 tjedana. Dugotrajno otvoreno ispitivanje je pokazalo da je djelotvornost održana najmanje 12 mjeseci. Nakon 12 tjedana liječenja, oko 50 % bolesnika koji su prije terapije bolovali od inkontinencije nije imalo epizode inkontinencije a pored toga, 35 % bolesnika postiglo je učestalost mikturicije od manje od 8 mikturicija dnevno. Liječenje simptoma prekomjerno aktivnog mjehura dovodi i do korisnih učinaka u odnosu na niz mjera kvalitete života, kao što je opća percepcija zdravstvenog stanja, utjecaj inkontinencije, fizička ograničenja, društvena ograničenja, emocije, težina i ozbiljnost simptoma, ozbiljnost mjera i san/energija.

Rezultati (spojeni podaci) četiri kontrolirana ispitivanja faze 3 s terapijom u trajanju od 12 tjedana

	Placebo	Solifenacin sukcinat 5 mg 1x1	Solifenacin sukcinat 10 mg 1x1	Tolterodin 2 mg 2x1
<b>Broj mikturicija/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	11,9	12,1	11,9	12,1
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	1,4	2,3	2,7	1,9
% promjene od početne vrijednosti	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Broj hitnih epizoda/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	6,3	5,9	6,2	5,4
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	2,0	2,9	3,4	2,1
% promjene od početne vrijednosti	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Broj epizoda inkontinencije/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	2,9	2,6	2,9	2,3
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	1,1	1,5	1,8	1,1
% promjene od početne vrijednosti	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Broj epizoda nokturije/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	1,8	2,0	1,8	1,9
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	0,4	0,6	0,6	0,5
% promjene od početne vrijednosti	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-vrijednost*		0,025	<0,001	0,199
<b>Ispražnjeni volumen/mikturicija</b>				
Srednja početna vrijednost	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Srednje povećanje od početne vrijednosti	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% promjene od početne vrijednosti	(5%)	(21 %)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Broj uložaka/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	3,0	2,8	2,7	2,7
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	0,8	1,3	1,3	1,0
% promjene od početne vrijednosti	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,010

Napomena: U 4 ključna ispitivanja primijenjeni su solifenacinsukcinat 10 mg i placebo. U 2 od 4 ispitivanja primijenjen je solifenacinsukcinat 5 mg, a jedno od ispitivanja obuhvatilo je tolterodin 2 mg 2x1.

U svakom pojedinom ispitivanju nisu procijenjeni svi parametri i terapijske skupine. Stoga, broj navedenih bolesnika može odstupati prema parametru i terapijskoj skupini.

\* P-vrijednost za usporedbu s placebom u paru.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon uzimanja Urotrim tableta, najveće koncentracije solifenacina u plazmi ( $C_{max}$ ) postignute su nakon 3 do 8 sati. Vrijednost  $t_{max}$  je neovisna o dozi. Vrijednost  $C_{max}$  i područje ispod krivulje (AUC) povećavaju se razmjerno dozi između 5 i 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost je oko 90%.

Uzimanje hrane ne utječe na vrijednosti  $C_{max}$  i AUC solifenacina.

### Distribucija

Vidljivi volumen distribucije solifenacina nakon intravenozne primjene je oko 600 l. Solifenacin se u velikoj mjeri (oko 98 %) veže na proteine plazme, prvenstveno glikoprotein  $\alpha_1$ -kiseline.

### Biotransformacija

Solifenacin u velikoj mjeri metabolizira jetra, prvenstveno citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Međutim postoje alternativni metabolički putovi koji mogu doprinijeti metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina je oko 9,5 l/sat, a terminalni poluvijek solifenacina je 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*-oksid i 4R-hidroksi-*N*-oksid solifenacina).

### Eliminacija

Nakon jednog davanja 10 mg [ $^{14}$ C-označenog]-solifenacina, otkriveno je oko 70 % radioaktivnosti u urinu i 23 % u stolici kroz 26 dana. U urinu je oko 11 % radioaktivnosti oporavljeno kao nepromijenjena djelatna tvar; oko 18 % kao *N*-oksid metabolit, 9 % kao 4R-hidroksi-*N*-oksid metabolit i 8 % kao 4R-hidroksi metabolit (aktivni metabolit).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna unutar raspona terapijskih doziranja.

### Druge posebne populacije

#### *Stariji*

Nije potrebna prilagodba doze prema dobi bolesnika. Ispitivanja u starijih osoba pokazala su da je izloženost solifenacinu, izražena kao AUC, nakon primjene solifenacinsukcinata (5 mg i 10 mg jednom dnevno) bila slična u zdravih starijih ispitanika (u dobi od 65 do 80 godina) i zdravih mladih ispitanika (mlađih od 55 godina). Srednja brzina apsorpcije izražena kao  $t_{max}$  bila je nešto sporija kod starijih, a terminalni poluvijek bio je oko 20 % duži u starijih ispitanika. Te umjerene razlike ne smatraju se klinički značajnima.

Farmakokinetika solifenacina nije utvrđena u djece i adolescenata.

#### *Spol*

Spol ne utječe na farmakokinetiku solifenacina.

#### *Rasa*

Rasa ne utječe na farmakokinetiku solifenacina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  za solifenacin u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega nisu se značajno razlikovale od onih u zdravih dobrovoljaca. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$



ml/min), izloženost solifenacinu bila je značajno veća nego kod kontrolnih ispitanika s povećanjima  $C_{max}$  od oko 30 %, AUC od više od 100 % i  $t_{1/2}$  od više od 60 %. Statistički značajna korelacija uočena je između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina.

U bolesnika na hemodijalizi nije ispitivana farmakokinetika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9), nije bilo utjecaja na vrijednost  $C_{max}$ , AUC je povećan za 60 %, a  $t_{1/2}$  udvostručen. Farmakokinetika solifenacina u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitivana.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju nikakve posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije neškodljivosti, toksičnosti ponovljenih doza, plodnosti, embriofetalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja miševa, terapija solifenacinom u ženke tijekom dojenja uzrokovala je nižu stopu preživljavanja nakon poroda ovisno o dozi, smanjenu tjelesnu masu mladunčeta i sporiji tjelesni razvoj u klinički značajnim razinama. U mladunčadi miševa liječenih od 10. dana ili 21. dana poslije okota dozama lijeka koje postižu farmakološki učinak, otkriveno je povećanje mortaliteta bez prethodnih kliničkih znakova. Obje skupine su imale veći mortalitet u usporedbi sa odraslim miševima. U mladunčadi miševa koji su liječeni nakon 10. dana od okota izloženost u plazmi bila je viša nego u odraslih miševa, a miševi koji su liječeni nakon 21. dana od okota sistemska izloženost je bila usporediva sa sistemskom izloženošću u odraslih miševa. Kliničke implikacije povećanog mortaliteta kod mladunčadi miševa nisu poznate.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
povidon  
krospovidon  
laktoza  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

5 mg

- poli(vinilni alkohol) (E1203)
- titanijev dioksid (E171)
- makrogol (polietilen glikol 3350)
- talk (E553b)
- željezov oksid, žuti (E172)

10 mg

- poli(vinilni alkohol) (E1203)
- titanijev dioksid (E171)
- makrogol (polietilen glikol 3350)
- talk (E553b)
- boja carmine (E120)
- željezov oksid, crveni (E172)
- željezov oksid, žuti (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3 Rok valjanosti

### 5 mg

PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminijski blister: 2 godine

OPA/Al/PVC-aluminijski blister: 18 mjeseci

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) koje sadrže spremnik sa sredstvom za apsorpciju kisika („oxygen absorber“): 2 godine

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) koje sadrže spremnik sa silikagelom: 18 mjeseci

### 10 mg

Blisteri: 2 godine

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE): 2 godine

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

### Blisteri

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### Bočice

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Bočice treba čuvati čvrsto zatvorene radi zaštite od vlage.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja za tablete:

- OPA/Al/PVC-aluminijski blister
- PVC/ACLAR/PVDC/PVC-aluminijski blister
- Bijele bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE), sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i silikagelom kao sredstvom za sušenje
- Bijele bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE), sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i spremnikom sa sredstvom za apsorpciju kisika („oxygen absorber“)

Veličine pakiranja - blisteri

3, 5, 10, 20, 30, 30x1, 50, 60, 90, 100 ili 200 filmom obloženih tableta

Veličine pakiranja - bočice

30, 100 ili 200 (2x100) filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Urotrim 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-460073486

Urotrim 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-524538098

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

07.10.2015./23.07.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23.01.2025.