

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Soline 5 mg filmom obložene tablete  
Soline 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Soline 5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg solifenacinsukcinata.  
Jedna Soline 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg solifenacinsukcinata.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Soline 5 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 109 mg laktoza hidrata.  
Soline 10 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 104 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Soline 5 mg filmom obložene tablete: okrugle, svijetložute tablete s oznakom „390“ na jednoj strani tablete, promjera 7,5 mm.

Soline 10 mg filmom obložene tablete: okrugle, svijetloružičaste tablete s oznakom „391“ na jednoj strani tablete, promjera 7,5 mm.

### 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. Ako je potrebno, doza može biti povećana na 10 mg solifenacinsukcinata jednom dnevno.

##### *Pedijatrijska populacija*

U djece sigurnost i djelotvornost još nije utvrđena. Stoga se solifenacin ne smije koristiti u djece.

##### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina > 30 ml/min). Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤ 30ml/min) treba liječiti oprezno i ne smiju dobivati više od 5 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem jetre. Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9) treba liječiti oprezno i ne smiju dobivati više od 5 mg jednom dnevno (vidjeti dio 5.2).

### *Snažni inhibitori citokroma P450 3A4*

Najviša doza solifenacina treba biti ograničena na 5 mg ako se istodobno liječe ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4, npr. ritonaviro, nelfinavirom, itrakonazolom (vidjeti dio 4.5).

### Način primjene

Soline filmom obložene tablete treba uzimati peroralno i treba ih progutati cijele s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obroku.

### **4.3 Kontraindikacije**

Solifenacin je kontraindiciran u:

- bolesnika s retencijom urina, teškim stanjima probavnog sustava (uključujući toksični megakolon), mijastenijom gravis ili glaukomom uskog kuta, te u bolesnika s rizikom od tih stanja.
- bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).
- bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).
- bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, koji su na terapiji snažnim CYP3A4 inhibitorom, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

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

Prije početka liječenja solifenacinom, potrebno je uzeti u obzir druge uzroke učestalog mokrenja (zatajenje srca ili bolest bubrega). Ako je prisutna infekcija mokraćnog sustava, potrebno je započeti odgovarajuće antibakterijsko liječenje.

Solifenacin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s :

- klinički značajnom opstrukcijom protoka iz mjehura s rizikom od retencije urina.
- opstruktivnim poremećajima probavnog sustava.
- rizikom od smanjene pokretljivosti probavnog sustava.
- teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) i u ovih bolesnika doze ne bi smjele biti više od 5 mg.
- umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) i u ovih bolesnika doze ne bi smjele biti više od 5 mg.
- istovremenom primjenom snažnog CYP3A4 inhibitora, npr. ketokonazola (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- hijatalnom hernijom/ gastro-ezofagealnim refluksom i/ili onih koji istodobno uzimaju lijekove (kao što su bisfosfonati) koji mogu uzrokovati ili pogoršati upalu jednjaka.
- autonomnom neuropatijom.

Produljenje QT intervala i *Torsade de Pointes* zamijećeni 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.

U nekih bolesnika koji su uzimali solifenacinsukcinat prijavljen je angioedem s opstrukcijom dišnih puteva. Ako se pojavi angioedem, treba prestati s primjenom solifenacinsukcinata i primijeniti odgovarajuće liječenje i/ili poduzeti odgovarajuće mjere .

Anafilaktička reakcija zabilježena je u nekih bolesnika liječenih solifenacinsukcinatom. U bolesnika kod kojih se razviju anafilaktičke reakcije potrebno je prekinuti primjenu solifenacinsukcinata i primijeniti odgovarajuću terapiju i/ili poduzeti odgovarajuće mjere.

Maksimalni učinak solifenacina može se utvrditi najranije nakon 4 tjedna.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Farmakološke interakcije

Istodobno liječenje s drugim lijekovima koji imaju antikolinergička svojstva može uzrokovati jače izražene terapijske učinke i nuspojave. Kod prijelaza na drugi antikolinergični lijek potreban je vremenski razmak od otprilike jednog tjedna nakon prestanka terapije solifenacinom. Istodobno uzimanje agonista kolinergičkih receptora može smanjiti terapijski učinak solifenacina.

Solifenacin može smanjiti djelovanje lijekova koji stimuliraju pokretljivost probavnog sustava, poput metoklopramida i cisaprida.

##### Farmakokinetičke interakcije

*In vitro* ispitivanja su pokazala da terapijske koncentracije solifenacina ne inhibiraju CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 dobivene iz mikrosoma ljudske jetre. Stoga nije vjerojatno da solifenacin mijenja klirens lijekova metaboliziranih putem ovih CYP enzima.

##### Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku solifenacina

Solifenacin se metabolizira putem CYP3A4. Istodobna primjena ketokonazola (200 mg/dan), snažnog CYP3A4 inhibitora, dovela je do dvostrukog povećanja AUC solifenacina, dok je ketokonazol u dozi od 400 mg/dan doveo do trostrukog povećanja AUC solifenacina. Stoga bi najveća doza solifenacina trebala biti ograničena na 5 mg kada se uzima istodobno s ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ritonavinom, nelfinavirom, itrakonazolom) (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena solifenacina i snažnog CYP3A4 inhibitora je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Učinci indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i njegovih metabolita nisu ispitivani kao ni učinak CYP3A4 supstrata višeg afiniteta na izloženost solifenacinu. Budući da se solifenacin metabolizira putem CYP3A4, farmakokinetičke interakcije su moguće s drugim CYP3A4 supstratima višeg afiniteta (npr. verapamil, diltiazem) i CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin).

##### Utjecaj solifenacina na farmakokinetiku drugih lijekova

###### *Oralni kontraceptivi*

Uzimanje solifenacina nije pokazalo nikakvu farmakokinetičku interakciju solifenacina na kombinirane oralne kontraceptive (etinilestradiol/levonorgestrel).

###### *Varfarin*

Uzimanje solifenacina ne mijenja farmakokinetiku R-varfarina ili S-varfarina ili njihovo djelovanje na protrombinsko vrijeme.

## Digoksin

Uzimanje solifenacina nije djelovalo na farmakokinetiku digoksina.

### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

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

#### Dojenje

Nema dostupnih 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 ovisan o dozi (vidjeti dio 5.3). Stoga tijekom dojenja treba izbjegavati uzimanje solifenacina.

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

Budući da solifenacin, poput drugih antikolinergika, može uzrokovati zamagljen vid i manje često somnolenciju i umor (vidjeti dio 4.8), sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena.

### 4.8 Nuspojave

#### Sažetak sigurnosnog profila

Zbog farmakološkog djelovanja solifenacina, ovaj lijek može uzrokovati uglavnom blage do umjereno teške antikolinergičke nuspojave. Učestalost antikolinergičkih nuspojava je ovisna o dozi.

Najčešće prijavljena nuspojava sa solifenacinom je suhoća ustiju. Pojavila se u 11% bolesnika liječenih s 5 mg jednom dnevno, u 22% bolesnika liječenih s 10 mg jednom dnevno i u 4% bolesnika koji su dobivali placebo. Težina nuspojava (suhoća usta) je uglavnom blaga i samo u nekim slučajevima dovodi do prestanka liječenja. Općenito, pridržavanje terapije je bilo vrlo visoko (otprilike 99%) i otprilike 90% bolesnika liječenih solifenacinom je završilo cjelokupno ispitivanje od 12 tjedana liječenja.

#### Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava po MedDRA-i	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥1/100, <1/10	Manje često ≥1/1000, <1/100	Rijetko ≥1/10 000, <1/1000	Vrlo rijetko <1/10 000	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			infekcija mokraćnog sustava, cistitis			
Poremećaji imunološkog sustava						anafilaški reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane						smanjen apetit* hiperkalemija

						*
<b>Psihijatrijski i poremećaji</b>					halucinacije* , stanje konfuzije*	delirij*
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>			somnolencija disgeuzija	omaglica*, glavobolja*		
<b>Poremećaji oka</b>		zamagljen vid	suhoća očiju			glaukom*
<b>Srčani poremećaji</b>						<i>Torsade de Pointes*</i> EKG QT produljenje* fibrilacija atrija palpitacije* tahikardija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>			suhoća sluznice nosa			disfonija*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	suhoća usta	konstipacija mučnina dispepsija abdominalna bol	gastroezofagealna refluksna bolest suho grlo	opstrukcija kolona fekalna impakcija povraćanje*		ileus* nelagodnost u trbuhu*
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>						poremećaji jetre* abnormalni testovi jetrene funkcije*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			suha koža	osip* svrbež*	eritema multiforme*, urtikarija*, angioedem*	eksfolijativni dermatitis*
<b>Poremećaji mišino-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>						mišićna slabost*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			teškoće mokrenjem	retencija mokraće		oštećenje bubrega*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			umor periferni edemi			

\* opažene nakon stavljanja lijeka na tržište

#### 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi

Predožiranje solifenacinsukcinatom može potencijalno prouzročiti teške antikolinergičke učinke. Najviša doza solifenacinsukcinata koja je slučajno dana jednom bolesniku iznosila je 280 mg u razdoblju od 5 sati, rezultirajući promjenama mentalnog statusa bez potrebe za hospitalizacijom.

#### Liječenje

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

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

- teški centralni antikolinergički učinci kao što su halucinacije ili izrazita ekscitacija - liječiti fizostigminom ili karbakolom
- konvulzije ili izrazita ekscitacija - liječiti benzodiazepinima
- respiratorna insuficijencija - primjena respiratora
- tahikardija - liječiti beta-blokatorima
- retencija urina - liječiti kateterizacijom
- midrijaza - liječiti pilokarpinskim kapima za oči i/ili smjestiti bolesnika u tamnu prostoriju

Kao i kod drugih antimuskarinskih lijekova, u slučaju predožiranja, potrebno je obratiti posebnu pozornost na bolesnike s poznatim rizičnim faktorima za QT prolongaciju (tj. hipokalemija, bradikardija i istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produžuju QT-interval) i značajnim već postojećim srčanim bolestima (tj. ishemijska miokarda, aritmija, kongestivno zatajenje srca).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav; Ostali urologici; Urinarni spazmolitici.

ATK oznaka: G04BD08

#### Mehanizam djelovanja:

Solifenacin je kompetitivni, specifični antagonist kolinergičkih receptora.

Mokraćni mjehur je inerviran putem parasimpatičkih kolinergičkih živaca. Acetilholin kontrahira glatki mišić detruzor putem muskarinskih receptora od kojih je predominantno uključen podtip M3. *In vitro* i *in vivo* farmakološka ispitivanja ukazuju da je solifenacin kompetitivni inhibitor muskarinskog receptora podtipa M3. Također, solifenacin se pokazao specifičnim antagonistom muskarinskih receptora budući da je pokazao nisku ili nikakvu sklonost za različite druge receptore i ispitivane ionske kanale.

Farmakodinamički učinci:

Liječenje solifenacinsukcinatom u dnevnim dozama od 5 mg i 10 mg ispitivano je u nekoliko dvostruko slijepih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja u muškaraca i žena s prekomjerno aktivnim mjehurom.

Kao što je prikazano u slijedećoj tablici, doze solifenacinsukcinata od 5 mg i 10 mg dovele su do statistički značajnog poboljšanja primarnog i sekundarnog ishoda u usporedbi sa placebom. Djelotvornost lijeka je promatrana unutar jednog tjedna od početka liječenja i stabilizirala se tijekom 12 tjedana. Dugotrajno otvoreno ispitivanje je pokazalo da je djelotvornost održana barem 12 mjeseci. Nakon 12 tjedana liječenja, otprilike 50% bolesnika koji su patili od inkontinencije prije liječenja više nisu imali epizode inkontinencije, a osim toga, 35% bolesnika je postiglo učestalost mokrenja manju od 8 mokrenja na dan. Liječenje simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura također je dovelo do koristi u brojnim mjerama 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 (udruženi podaci) četiri kontrolirana ispitivanja faze 3 s liječenjem u trajanju od 12 tjedana*

	Placebo	Solifenacinsukcinat 5 mg 1x1	Solifenacinsukcinat 10 mg 1x1	Tolterodin 2 mg 2x1
<b>Broj mikturicija/24h</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/24h</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/24h</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/24h</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	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)



vrijednosti n p-vrijednost*	1005	494 0,025	1035 <0,001	232 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				
n	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
p-vrijednost*	1135	552 <0,001	1156 <0,001	250 <0,001
<b>Broj uložaka/24h</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 od 10 mg i placebo. U 2 od 4 ispitivanja je također primijenjen solifenacinsukcinat od 5 mg i u jednom od ispitivanja je bio uključen tolterodin 2 mg 2 puta dnevno.

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 tableta solifenacinsukcinata, najveće koncentracije solifenacina u plazmi ( $C_{max}$ ) se postižu nakon 3 do 8 sati. Vrijednost  $t_{max}$  je neovisna o dozi. Vrijednost  $C_{max}$  i površina ispod krivulje (AUC) se povećavaju razmjerno dozi između 5 i 40 mg. Apsolutna bioraspoloživost je oko 90%. Uzimanje hrane nema utjecaja na  $C_{max}$  i AUC solifenacina.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

Solifenacin u velikoj mjeri metabolizira jetra, primarno putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Međutim, postoje alternativni metabolički putovi koji mogu pridonijeti metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina je oko 9,5 L/h, a terminalno poluvrijeme solifenacina je 45-68 sati. Nakon oralnog doziranja, osim solifenacina, u plazmi su utvrđeni jedan farmakološki aktivan (4R-hidroksi-solifenacin) i tri neaktivna metabolita (*N*-glukuronid, *N*-oksid i 4R-hidroksi-*N*-oksid solifenacina).



### Eliminacija

Nakon jednokratne primjene 10 mg [<sup>14</sup>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 4*R*-hidroksi-*N*-oksid metabolit i 8% kao 4*R*-hidroksi metabolit (aktivni metabolit).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna unutar raspona terapijskih doza.

### Druge posebne populacije

#### *Stariji*

Nije potrebna prilagodba doze prema dobi bolesnika. Ispitivanja u starijih ispitanika su pokazala da je izloženost solifenacinu, izražena kao AUC, nakon primjene solifenacinsukcinata (5 mg i 10 mg jednom dnevno) bila slična u zdravih starijih ispitanika (dobi 65-80 godina) i zdravih mladih ispitanika (mlađih od 55 godina). Srednja brzina apsorpcije izražena kao  $t_{max}$  je bila nešto sporija u starijih ispitanika, a terminalni poluvijek je bio oko 20% duži u starijih ispitanika. Ove 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  $C_{max}$  solifenacina u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega nisu se značajno razlikovale od onih utvrđenih 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 povećanjem  $C_{max}$  od oko 30%, AUC za više od 100% i  $t_{1/2}$  za više od 60%. Statistički značajan odnos je opažen između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina.

Farmakokinetika solifenacina u bolesnika podvrgnutih hemodijalizi nije ispitana.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

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

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, plodnosti, embriofetalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na miševima, liječenje solifenacinom u ženke tijekom dojenja uzrokovalo 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 postizu farmakološki učinak otkriveno je povećanje mortaliteta bez prethodnih kliničkih znakova. Obje skupine su imale veći mortalitet u usporedbi sa starijim miševima. U mladunčadi miševa koji su liječeni nakon 10. dana od okota izloženost plazme je bila viša nego kod starijih miševa, a miševi koji su liječeni nakon 21. dana od okota sistemska izloženost je bila usporediva sa sistemskom izloženošću u starijih miševa. Kliničke implikacije povećanog mortaliteta kod mladunčadi miševa nisu poznate.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
hipromeloza 6cPs  
magnezijev stearat  
hipromeloza  
makrogol 8000  
talk  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172) – samo doza od 5 mg  
željezov oksid, crveni (E172) – samo doza od 10 mg

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Soline 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-839084856

Soline 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-106916712

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

28. lipnja 2013./31. svibnja 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Siječanj, 2020.