

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RENEMED 5 mg
RENEMED 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

RENEMED 5 mg:
Každá tableta obsahuje 5 mg solifenacíniumsukcinátu, čo zodpovedá 3,8 mg solifenacínu.
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (132,85 mg).

RENEMED 10 mg:
Každá tableta obsahuje 10 mg solifenacíniumsukcinátu, čo zodpovedá 7,5 mg solifenacínu.
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (127,85 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

RENEMED 5 mg: svetložltá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným „CC” na jednej strane a „31“ na druhej strane.
Veľkosť tablety je 7,6 mm.

RENEMED 10 mg: svetloružová, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s vyrazeným „CC” na jednej strane a „32“ na druhej strane.
Veľkosť tablety je 7,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba urgentnej inkontinencie a/alebo zvýšenej frekvencie močenia a urgencie, ktorá sa môže vyskytnúť u pacientov so syndrómom hyperaktívneho močového mechúra.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí, vrátane starších pacientov

Odporúčaná dávka je 5 mg solifenacíniumsukcinátu jedenkrát denne. V prípade potreby sa môže dávka zvýšiť na 10 mg solifenacíniumsukcinátu jedenkrát denne.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť solifenacínu u detí neboli doteraz stanovené. RENEMED sa preto nemá používať u detí.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou, až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $\leq$ 30 ml/min) sa majú liečiť opatrne a užívať nie viac ako 5 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa majú liečiť opatrne a užívať nie viac ako 5 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Silné inhibitory cytochrómu P450 3A4

Maximálna dávka RENEMEDU sa má obmedziť na 5 mg v prípade, ak je pacient súčasne liečený ketokonazolom alebo terapeutickými dávkami iných silných inhibítorov CYP3A4, akými sú ritonavir, nelfinavir, itraconazol (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

RENEMED je určený na perorálne použitie. Liek sa má prehltnúť celý a zapíť tekutinou. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Solifenacín je kontraindikovaný u pacientov s retenciou moču, so závažnými gastrointestinálnymi poruchami (vrátane toxického megakolónu), s myasténiou gravis alebo glaukómom s úzkym uhlom a u pacientov s rizikom vzniku týchto stavov.

- Pacienti precitlivení na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti, ktorí sa podrobujú hemodialýze (pozri časť 5.2).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, a ktorí sú liečení silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby RENEMEDOM sa majú zhodnotiť ďalšie možné príčiny častého močenia (zlyhávajúce srdce alebo ochorenie obličiek). V prípade výskytu infekcie močovej sústavy sa má začať príslušná antibakteriálna liečba.

RENEMED sa má podávať opatrne u pacientov s:

- klinicky významnou obštrukciou vývodu z močového mechúra s možným rizikom retencie moču,
- gastrointestinálnou obštrukčnou poruchou,
- rizikom zníženej gastrointestinálnej motility,
- závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $\leq$ 30 ml/min; pozri časti 4.2 a 5.2), a u týchto pacientov nemá dávka presiahnuť 5 mg,
- stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9; pozri časti 4.2 a 5.2), a u týchto pacientov nemá dávka presiahnuť 5 mg,
- súčasným užívaním silného inhibítora CYP3A4, napr. ketokonazolu (pozri časti 4.2 a 4.5),
- hiátovou prietržou/gastroezofageálnym refluxom a/alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky (napr. bisfosfonáty), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť ezofagitídu,
- autonómnou neuropatiou.

U pacientov s rizikovými faktormi, ako sú syndróm dlhého intervalu QT a hypokaliémia v anamnéze, boli zaznamenané predĺženie QT intervalu a *torsade de pointes*.

U pacientov s neurogénou príčinou hyperaktivity detruzora nebola bezpečnosť a účinnosť tohto lieku zatiaľ stanovená.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

U niektorých pacientov užívajúcich solifenacíniumsukcinát bol zaznamenaný angioedém s obštrukciou dýchacích ciest. Pri výskyte angioedému sa má užívanie solifenacíniumsukcinátu ukončiť a má sa začať s náležitou liečbou a/alebo sa majú prijať vhodné opatrenia.

U niektorých pacientov užívajúcich solifenacíniumsukcinát boli zaznamenané anafylaktické reakcie. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú anafylaktické reakcie, sa má užívanie solifenacíniumsukcinátu ukončiť a má sa začať s náležitou liečbou a/alebo sa majú prijať vhodné opatrenia.

Maximálny účinok solifenacínu sa dá stanoviť najskôr po uplynutí 4 týždňov od začiatku jeho užívania.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakologické interakcie

Súčasná liečba inými liekmi s anticholinergickými vlastnosťami môže viesť k výraznejším terapeutickým účinkom a nežiaducim účinkom. Po ukončení liečby RENEMEDOM a pred začatím liečby iným anticholinergickým liekom má uplynúť približne jeden týždeň. Liečebný účinok solifenacínu môže byť znížený súčasným podávaním agonistov cholinergných receptorov. Solifenacín môže znížiť účinok liekov, ktoré stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, akými sú napríklad metoklopramid a cisaprid.

Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* potvrdili, že solifenacín pri terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4 odvodené z mikrozómov ľudskej pečene. Preto je nepravdepodobné, že by solifenacín menil klírens liekov metabolizovaných pomocou týchto CYP enzýmov.

Účinok iných liekov na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu

Solifenacín je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súčasné podanie ketokonazolu (200 mg/deň), silného inhibítora CYP3A4, viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu AUC solifenacínu, zatiaľ čo podanie ketokonazolu v dávke 400 mg/deň viedlo k trojnásobnému zvýšeniu AUC solifenacínu. Preto má byť maximálna dávka solifenacínu obmedzená na 5 mg v prípade, ak je pacient súčasne liečený ketokonazolom alebo terapeutickými dávkami iných silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (pozri časť 4.2).

Súčasná liečba solifenacínom a silným inhibítorom CYP3A4 je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

Vplyv enzýmovej indukcie na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu a jeho metabolitov nebol sledovaný, rovnako ako ani vplyv substrátov s vyššou afinitou k CYP3A4 na expozíciu solifenacínom. Keďže sa solifenacín metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, môže dôjsť k farmakokinetickým interakciám s inými substrátmi CYP3A4 s vyššou afinitou (napr. verapamil, diltiazem) a induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín).

Vplyv solifenacínu na farmakokinetické vlastnosti iných liekov

Perorálne kontraceptíva

Užívanie solifenacínu nepreukázalo žiadnu farmakokinetickú interakciu solifenacínu s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiol/levonorgestrel).

Warfarín

Užívanie solifenacínu nezmenilo farmakokinetické vlastnosti R-warfarínu, ani S-warfarínu, ani ich účinok na protrombínový čas.

Digoxín

Užívanie solifenacínu nevykázalo žiaden vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o ženách, ktoré otehotneli počas užívania solifenacínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na plodnosť, embryonálny/fetálny vývoj alebo pôrod (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Údaje o vylučovaní solifenacínu do ľudského mlieka nie sú k dispozícii. U myši sa solifenacín a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka a spôsobil od dávky závislé nedostatočné prosperovanie novorodenej myši (pozri časť 5.3). Použitie RENEMEDU počas dojčenia sa preto treba vyhnúť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže solifenacín, tak ako aj iné anticholinergiká, môže spôsobovať rozmazané videnie a menej často ospalosť a únavu (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky), môže mať negatívny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vzhľadom na farmakologické účinky solifenacínu môže liek spôsobiť anticholinergické nežiaduce účinky (obvykle) miernej alebo strednej závažnosti. Frekvencia anticholinergických nežiaducich účinkov je závislá od dávky.

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri užívaní solifenacínu bolo sucho v ústach. K tejto reakcii došlo u 11 % pacientov, ktorí užívali dávku 5 mg jedenkrát denne, u 22 % pacientov, ktorí užívali dávku 10 mg jedenkrát denne a u 4 % pacientov, ktorí užívali placebo. Závažnosť sucha v ústach bola obvykle mierna a len občas viedla k prerušeniu liečby. *Compliance* lieku bola vo všeobecnosti veľmi vysoká (približne 99 %) a približne 90 % pacientov liečených solifenacínom ukončilo celú štúdiu v trvaní 12 týždňov.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			infekcia močových ciest, cystitída			
Poruchy imunitného systému						anafylaktické reakcie*
Poruchy metabolizmu a výživy						znížená chuť do jedla*, hyperkaliémia*
Psychické poruchy					halucinácie*, stavy zmätenosti*	delírium*
Poruchy			somnolencia,	závrat,*		

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
nervového systému			poruchy vnímania chuti	bolesť hlavy*		
Poruchy oka		rozmazané videnie	suché oči			glaukóm*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti						torsade de pointes*, predĺženie QT intervalu na elektro-kardiograme*, atriálna fibrilácia*, palpitácia*, tachykardia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			sucho v nose			dysfónia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach	zápcha, nauzea, dyspepsia, bolesť brucha	gastro-ezofageálny reflux, sucho v hrdle	obštrukcia hrubého čreva, porucha vyprázdňovania hrubého čreva, vracanie*		ileus*, tráviace ťažkosti*
Poruchy pečene a žlčových ciest						porucha funkcie pečene*, neprimerané výsledky pečenných testov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva			suchá pokožka	pruritus*, vyrážka*,	multiformný erytém*, urtikária*, angioedém*	exfoliatívna dermatitída *
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojeného tkaniva						svalová slabosť*
Poruchy obličiek a močových ciest			problémy pri močení	retencia moču		porucha funkcie obličiek*
Celkové			únava,			

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
poruchy a reakcie v mieste podania			periférny edém			

* hlásené po uvedení na trh

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národný systém hlásenia uvedený v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie solifenacíniumsukcinátom môže potenciálne viesť k ťažkým anticholinergickým účinkom. Najvyššia dávka solifenacíniumsukcinátu náhodne podaná jednému pacientovi bola 280 mg počas 5 hodín a mala za následok zmeny duševného stavu, ktoré nevyžadovali hospitalizáciu.

Liečba

V prípade predávkovania solifenacíniumsukcinátom sa má pacient liečiť adsorpčným uhlím. Výplach žalúdka pomôže, ak sa vykoná do 1 hodiny, ale nemá sa vyvolávať vracanie.

Tak ako pri ostatných anticholinergikách, príznaky sa môžu liečiť nasledovne:

- Závažné centrálné anticholinergické účinky, ako napr. halucinácie alebo výrazná excitácia: liečba fyzostigmínom alebo karbacholom.
- Krče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Respiračná nedostatočnosť: poskytnutie umelého dýchania.
- Tachykardia: liečba beta-blokátormi.
- Retencia moču: katetrizácia.
- Mydriáza: liečba pilokarpínovými očnými kvapkami a/alebo umiestnenie pacienta do tmavej miestnosti.

Tak ako pri ostatných antimuskarinikách sa má v prípade predávkovania venovať zvláštna pozornosť pacientom so známym rizikom vzniku predĺženia QT - intervalu (t.j. pri hypokaliémii, bradykardii a pri súčasnom užívaní liekov, u ktorých je známe, že predlžujú QT-interval) a pacientom s už existujúcim ochorením srdca (t.j. s ischémiou myokardu, arytmiou, kongestívnym zlyhávaním srdca).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Urologiká, Liečivá na časté močenie a inkontinenciu, ATC kód: G04BD08.

Mechanizmus účinku

Solifenacín je kompetitívny, špecifický antagonista cholinergných receptorov.

Močový mechúr je inervovaný parasympatickými cholinergnými nervami. Acetylcholín kontrahuje hladký sval detruzora prostredníctvom muskarínových receptorov, predovšetkým podtypom M₃.

Farmakologické štúdie *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že solifenacín je kompetitívny inhibítor muskarínového receptora podtypu M₃. Ukázalo sa, že solifenacín je navyše špecifickým antagonistom

muskarínových receptorov, pričom vykazuje nízku alebo žiadnu afinitu vo vzťahu k rôznym iným testovaným receptorom a testovaným iónovým kanálom.

Farmakodynamické účinky

Liečba solifenacínom v dávkach 5 mg a 10 mg denne bola predmetom niekoľkých dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdií, ktorých sa zúčastnili muži a ženy s hyperaktívnym močovým mechúrom.

Podľa nižšie uvedenej tabuľky obidve dávky 5 mg a 10 mg solifenacínu spôsobili štatisticky významné zlepšenia primárnych a sekundárnych ukazovateľov v porovnaní s placebom. Účinnosť lieku sa prejavila do jedného týždňa od začatia liečby a stabilizuje sa v priebehu 12 týždňov. Dlhodobá otvorená štúdia preukázala, že účinnosť pretrvávala najmenej počas 12 mesiacov. Po 12 týždňoch liečby u približne 50 % pacientov, ktorí pred liečbou trpeli inkontinenciou, došlo k vymiznutiu inkontinencie a navyše 35 % pacientov dosiahlo zníženie frekvencie močenia na menej než 8-krát za deň. Liečenie príznakov hyperaktívneho močového mechúra malo prínos i s ohľadom na hodnotenie kvality života, napríklad na celkové vnímanie zdravia, vnímanie inkontinencie, funkčné obmedzenia, fyzické obmedzenia, spoločenské obmedzenia, emócie, závažnosť symptómov, úroveň závažnosti a spánok/vitalitu.

Výsledky (súhrn údajov) štyroch kontrolovaných štúdií fázy 3 s dĺžkou trvania liečby 12 týždňov

	Placebo	Solifenacín 5 mg jedenkrát denne	Solifenacín 10 mg jedenkrát denne	Tolterodín 2 mg dvakrát denne
Počet močení/24 hod.				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	11,9	12,1	11,9	12,1
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	1,4	2,3	2,7	1,9
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n (počet)	1 138	552	1 158	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,004
Počet epizód urgencie/24 hod.				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	6,3	5,9	6,2	5,4
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	2,0	2,9	3,4	2,1
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n (počet)	1 124	548	1 151	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,031
Počet epizód inkontinencie/24 hod.				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	2,9	2,6	2,9	2,3
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	1,1	1,5	1,8	1,1
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n (počet)	781	314	778	157
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,009
Počet epizód nočného močenia (noktúrie)/24 hod.				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	1,8	2,0	1,8	1,9
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n (počet)	1 005	494	1 035	232
p-hodnota*		0,025	< 0,001	0,199
Objem vylúčeného moču/močenie				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Priemerné zvýšenie v porovnaní s úvodným vyšetrením	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n (počet)	1 135	552	1 156	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Počet vložiek/24 hod.				

	Placebo	Solifenacín 5 mg jedenkrát denne	Solifenacín 10 mg jedenkrát denne	Tolterodín 2 mg dvakrát denne
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	3,0	2,8	2,7	2,7
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	0,8	1,3	1,3	1,0
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n (počet)	238	236	242	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,010

Poznámka: V 4 pivotných štúdiách bol použitý solifenacín 10 mg a placebo. V 2 zo 4 štúdií bol použitý aj solifenacín 5 mg a v jednej štúdii bol použitý tolterodín 2 mg dvakrát denne.

V každej jednotlivéj štúdii neboli hodnotené všetky parametre a liečené skupiny. Preto sa uvedený počet pacientov môže v závislosti od parametrov a od liečených skupín líšiť.

* p-hodnota znamená párové porovnanie s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po užití tabliet RENEMEDU dosiahne solifenacín maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) po 3 až 8 hodinách. t_{max} nezávisí od dávky. C_{max} a plocha pod krivkou (AUC) rastie proporcionálne s dávkou v rozmedzí 5 až 40 mg. Absolútna biologická dostupnosť je približne 90 %.

Príjem potravy neovplyvňuje C_{max} , ani AUC solifenacínu.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem solifenacínu po intravenóznom podaní dosahuje približnú hodnotu 600 l. Solifenacín sa značne (približne z 98 %) viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na α_1 -kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

Solifenacín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Okrem toho existujú aj alternatívne cesty metabolizácie, ktoré môžu prispieť k metabolizmu solifenacínu. Systémový klírens solifenacínu je približne 9,5 l/h a terminálny polčas solifenacínu je 45 – 68 hodín. Po perorálnom užití bol okrem solifenacínu v plazme identifikovaný jeden farmakologicky aktívny (4R-hydroxysolifenacín) a tri neaktívne metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacínu).

Eliminácia

Po jednorazovom podaní 10 mg [14 C-označeného]-solifenacínu sa počas 26 dní detegovalo približne 70 % rádioaktivity v moči a 23 % v stolici. V moči sa približne 11 % izotopom značenej látky vyskytovalo vo forme nezmenenej aktívnej látky; približne 18 % vo forme N-oxid –metabolitu, 9 % vo forme 4R-hydroxy-N-oxid - metabolitu a 8 % vo forme 4R-hydroxy - metabolitu (aktívny metabolit).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je v rozsahu terapeutických dávok lineárna.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od veku pacientov. Štúdie u starších pacientov preukázali, že pôsobenie solifenacínu, vyjadrené vo forme AUC, po podaní solifenacíniumsukcinátu (5 mg a 10 mg jedenkrát denne) bolo podobné u zdravých starších jedincov (vo veku 65 až 80 rokov) a u zdravých mladých jedincov (vo veku do 55 rokov). Stredná hodnota rýchlosti absorpcie vyjadrená ako t_{max} bola u starších jedincov mierne pomalšia a terminálny polčas bol u starších jedincov približne o 20 % dlhší. Tieto mierne odchýlky sa nepovažujú za klinicky významné.

U detí a dospievajúcich sa farmakokinetické vlastnosti solifenacínu nestanovili.

Pohlavie

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu.

Rasa

Rasa nemá vplyv na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu.

Porucha funkcie obličiek

AUC a $C_{\max}$ solifenacínu nemali u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek významne odlišné hodnoty v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) bola expozícia solifenacínu významne vyššia, než u kontrolnej skupiny, pričom došlo k nárastu $C_{\max}$ o približne 30 %, AUC o viac než 100 % a $t_{1/2}$ o viac než 60 %. Štatisticky významný vzťah bol zistený medzi klírensom kreatinínu a klírensom solifenacínu.

Farmakokinetické vlastnosti u hemodialyzovaných pacientov neboli sledované.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) nebola hodnota $C_{\max}$ ovplyvnená, hodnota AUC sa zvýšila o 60 % a hodnota $t_{1/2}$ sa zdvojnásobila.

Farmakokinetické vlastnosti solifenacínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neboli sledované.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, fertility, vývinu embrya a plodu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdia pre- a postnatálneho vývinu u myší odhalila, že podávanie solifenacínu matke počas laktácie spôsobilo klinicky významné od dávky závislé zníženie miery prežitia po narodení, nižšiu hmotnosť mláďat a pomalší fyzický vývin mláďat. Zvýšená mortalita bez predchádzajúcich klinických prejavov sa vyskytla v závislosti od dávky u mláďat myší, ktorých liečba začala od 10. alebo 21. dňa po narodení dávkami, ktoré dosiahli farmakologický účinok a u oboch skupín bola vyššia mortalita v porovnaní s dospelými jedincami.

U mláďat myší, u ktorých začala liečba 10. deň po pôrode, bola expozícia v plazme vyššia, než u dospelých myší; pri liečbe po 21. dni po pôrode bola systémová expozícia porovnateľná s expozíciou u dospelých myší. Klinický dopad zvýšenej mortality u mláďat myší nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

Laktóza, monohydrát

Kukurličný škrob

Hypromelóza 2910 (5 cp)

Oxid kremičitý, koloidný bezvodý

Stearan horečnatý

Filmtvorná vrstva

RENEMED 5 mg:

Hypromelóza 2910 (6 cp) (E464)

Polyetylén glykol 4000 (E1521)

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec (E553b)

Oxid železitý žltý (E172)

RENEMED 10 mg:

Hypromelóza 2910 (6 cp) (E464)

Polyetylén glykol 4000 (E1521)

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec (E553b)

Oxid železitý červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/hliníkové blistre obsahujúce 30, 50 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Biela HDPE fľaša s bielym polypropylénovým uzáverom obsahujúca 30, 50, 100, 250, 500 alebo 1000 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.

E. Belluša 4

921 01 Piešťany

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

RENEMED 5 mg: 73/0379/17-S

RENEMED 10 mg: 73/0380/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. decembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022