

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zabcare 5 mg filmom obalené tablety  
Zabcare 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zabcare 5 mg: jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg solifenacíniumsukcinátu, čo zodpovedá 3,8 mg solifenacínu.  
Zabcare 10 mg: jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg solifenacíniumsukcinátu, čo zodpovedá 7,5 mg solifenacínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Zabcare 5 mg: 107,5 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.  
Zabcare 10 mg: 102,5 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zabcare 5 mg: okrúhla svetložltá tableta s priemerom približne 8 mm, na jednej strane označená nápisom „390“.  
Zabcare 10 mg: okrúhla svetloružová tableta s priemerom približne 8 mm, na jednej strane označená nápisom „391“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zabcare je indikovaný u dospelých na symptomatickú liečbu 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

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

##### *Osobitné skupiny pacientov*

*Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. Pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) treba liečiť opatrne a nemajú užívať viac ako 5 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Pacienti liečení silnými inhibítormi cytochrómu P450 3A4*

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

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Zabcare sa preto nemá používať u detí a dospievajúcich.

#### Spôsob podávania

Zabcare sa užíva perorálne, tabletu treba prehltnúť celú a zapíť tekutinou. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Solifenacín je kontraindikovaný u pacientov s retenciou moču, závažnou gastrointestinálnou poruchou (vrátane toxického megakolónu), myasténiou gravis alebo glaukómom s úzkym uhlom a u pacientov s rizikom výskytu týchto stavov.
- Pacienti precitlivení na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti liečení hemodialýzou (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, ktorí sa zároveň liečia silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred začatím liečby liekom Zabcare sa majú zhodnotiť ďalšie príčiny častého močenia (zlyhávanie srdca alebo ochorenie obličiek). Ak je prítomná infekcia močovej sústavy, má sa začať príslušná antibakteriálna liečba.

Zabcare sa má podávať opatrne u pacientov:

- s klinicky významnou obštrukciou vývodu z močového mechúra s rizikom retencie moču,
- s gastrointestinálnymi obštrukčnými poruchami,
- s rizikom zníženej gastrointestinálnej motility,

- so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min; pozri časť 4.2 a 5.2), u týchto pacientov dávka nemá presiahnuť 5 mg,
- so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9; pozri časť 4.2 a 5.2), u týchto pacientov dávka nemá presiahnuť 5 mg,
- ktorí súbežne užívajú silný inhibítor CYP3A4, napr. ketokonazol (pozri časť 4.2 a 4.5),
- s hiátovou prietržou/gastroezofagálnym refluxom a/alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky (napr. bisfosfonáty), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť ezofagitídu,
- s autonómnou neuropatiou.

U pacientov s rizikovými faktormi, ako je syndróm dlhého QT-intervalu a hypokaliémia v anamnéze, sa pozorovalo predĺženie QT-intervalu a *torsade de pointes*.

U pacientov s neurogennou príčinou hyperaktivity detruzora sa bezpečnosť a účinnosť tohto lieku zatiaľ nestanovila.

U niektorých pacientov liečených solifenacíniumsuksinátom bol hlásený angioedém s obštrukciou dýchacích ciest. Ak sa angioedém vyskytne, solifenacíniumsuksinát sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba a/alebo prijať vhodné opatrenia.

U niektorých pacientov liečených solifenacíniumsuksinátom bola hlásená anafylaktická reakcia. Ak sa anafylaktická reakcia vyskytne, solifenacíniumsuksinát sa má vysadiť a má podať vhodná liečba a/alebo prijať vhodné opatrenia.

Maximálny účinok lieku Zabcare je možné stanoviť najskôr po uplynutí 4 týždňov od začiatku liečby.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Farmakologické interakcie

Súbežná liečba inými liekmi s anticholinergnými vlastnosťami môže zosilniť terapeutické a nežiaduce účinky. Medzi ukončením liečby liekom Zabcare a začiatkom inej anticholinergnej liečby má byť odstup približne jeden týždeň. Súbežné podávanie agonistov cholinergných receptorov môže znížiť liečebný účinok solifenacínu.

Solifenacín môže znížiť účinok liekov, ktoré stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, napr. metoklopramid a cisapridu.

##### Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* dokázali, že solifenacín v terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4 získaných z mikrozómov ľudskej pečene. Preto je nepravdepodobné, že by solifenacín menil klírens liekov metabolizovaných týmito CYP-enzýmami.

##### Účinok iných liekov na farmakokinetiku solifenacínu

Solifenacín sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podanie silného inhibítora CYP3A4, t. j. ketokonazolu (200 mg/denne), spôsobilo dvojnásobné zvýšenie AUC solifenacínu, zatiaľ čo podanie ketokonazolu v dávke 400 mg/deň spôsobilo trojnásobné zvýšenie AUC solifenacínu. Preto sa má v prípade súbežnej liečby ketokonazolom alebo terapeutickými dávkami iných silných inhibítorov CYP3A4, napr. ritonaviru, nelfinaviru, itraconazolu (pozri časť 4.2), maximálna dávka lieku Zabcare obmedziť na 5 mg (pozri časť 4.2).

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

Účinky enzýmovej indukcie na farmakokinetiku solifenacínu a jeho metabolitov sa neskúmali, rovnako ani účinok substrátov s vyššou afinitou k CYP3A4 na expozíciu solifenacínu. Keďže sa solifenacín metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, sú možné farmakokinetické interakcie s inými substrátmi s vyššou afinitou k CYP3A4 (napr. verapamil, diltiazem) a induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín).

#### Účinok solifenacínu na farmakokinetiku iných liekov

##### *Perorálne kontraceptíva*

Užívanie lieku Zabcare nevykázalo žiadnu farmakokinetickú interakciu solifenacínu s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiol/levonorgestrel).

##### *Warfarín*

Užívanie lieku Zabcare nezmenilo farmakokinetiku *R*-warfarínu alebo *S*-warfarínu ani ich účinok na protrombínový čas.

##### *Digoxín*

Užívanie lieku Zabcare nevykázalo žiadny vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o ženách, ktoré by otehotneli počas užívania solifenacínu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú 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

Nie sú k dispozícii údaje o vylučovaní solifenacínu do ľudského mlieka. U myši sa solifenacín a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka, čo u narodených myši spôsobilo nedostatočné prosperovanie závislé od dávky (pozri časť 5.3). Preto sa treba počas dojčenia vyhnúť užívaniu lieku Zabcare.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Vzhľadom na svoj farmakologický účinok môže solifenacín spôsobiť anticholinergné nežiaduce účinky (obvykle) miernej alebo strednej závažnosti. Frekvencia anticholinergných nežiaducich účinkov závisí od dávky. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri užívaní solifenacínu bola sucho v ústach. Vyskytla sa 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* bola obvykle veľmi vysoká (približne 99 %) a približne 90 % pacientov liečených solifenacínom ukončilo celú 12-týždňovú liečbu v rámci štúdie.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

| Frekvencia                                      | Veľmi časté<br>≥ 1/10 | Časté<br>≥ 1/100<br>až < 1/10            | Menej časté<br>≥ 1/1 000<br>až < 1/100 | Zriedkavé<br>≥ 1/10 000<br>až < 1/1 000                                   | Veľmi zriedkavé<br>< 1/10 000  | Neznáme<br>(z dostupných údajov)  |
|---|-----------------------|--|--|---|--------------------------------|---|
| Trieda orgánových systémov                      |                       |  |  |   |                                |   |
| Infekcie a nákazy                               |                       |  | infekcia močových ciest, cystitída     |   |                                |   |
| Poruchy imunitného systému                      |                       |  |  |   |                                | anafylaktická reakcia*  |
| Poruchy metabolizmu a výživy                    |                       |  |  |   |                                | znížená chuť do jedla*, hyperkaliémia*  |
| Psychické poruchy                               |                       |  |  |   | halucinácie*, stav zmätenosti* | delírium*   |
| Poruchy nervového systému                       |                       |  | somnolencia, dysgeuzia                 | závrat,* bolesť hlavy*  |                                |   |
| Poruchy oka                                     |                       | rozmazané videnie                        | suché oči                              |   |                                | glaukóm*  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti               |                       |  |  |   |                                | <i>torsade de pointes</i> *, predĺžený QT-interval na elektrokardiograme*, fibrilácia predsiení*, palpitácie*, tachykardia* |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |                       |  | sucho v nose                           |   |                                | dysfónia*   |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             | sucho v ústach        | zápcha, nauzea, dyspepsia, bolesť brucha | gastroezofágálny reflux, sucho v hrdle | obštrukcia hrubého čreva, porucha vyprázdňovania hrubého čreva, vracanie* |                                | ileus*, abdominálny diskomfort*   |

|  |  |  |                       |                     |   |   |
|--|--|--|-----------------------|---------------------|---|---|
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |  |  |                       |                     |   | porucha funkcie pečene*, výsledky testov funkcie pečene mimo normy* |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |  |  | suchá pokožka         | pruritus*, vyrážka* | multiformný erytém*, urtikária*, angioedém* | exfoliatívna dermatitída*   |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  |  |                       |                     |   | svalová slabosť*  |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          |  |  | problémy pri močení   | retencia moču       |   | porucha funkcie obličiek*   |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 |  |  | únava, periférny edém |                     |   |   |

\* Pozorované po uvedení lieku 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 národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

Predávkovanie solifenacíniumsukcinátom môže spôsobiť závažné anticholinergné účinky. Najvyššia dávka solifenacíniumsukcinátu neúmyselne podaná jednému pacientovi bola 280 mg počas 5 hodín a spôsobila zmeny duševného stavu, ktoré nevyžadovali hospitalizáciu.

### Liečba

V prípade predávkovania solifenacíniumsukcinátom sa má pacientovi podať adsorpčné uhlie. Výplach žalúdka pomôže, ak sa vykoná do 1 hodiny, ale nemá sa vyvolávať vracanie.

Tak ako pri iných anticholinergikách, symptómy sa môžu liečiť nasledovne:

- Závažné centrálné anticholinergné účinky, napr. halucinácie alebo výrazná excitácia: liečba fyzostigminom alebo karbacholom.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Respiračná nedostatočnosť: liečba umelou ventiláciou.
- Tachykardia: liečba betablokátormi.
- Retencia moču: liečba katetrizáciou.

- Mydriáza: liečba pilokarpínovými očnými kvapkami a/alebo umiestnenie pacienta do tmavej miestnosti.

Tak ako pri ostatných antimuskarinikách, aj pri solifenacíne sa má v prípade predávkovania venovať zvláštna pozornosť pacientom so známym rizikom predĺženia QT-intervalu (t. j. pri hypokaliémii, bradykardii a súbežnom užívaní liekov, u ktorých je známe, že predlžujú QT-interval) a pacientom s ochorením srdca v anamnéze (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 antagonist a cholinergných receptorov.

Močový mechúr je inervovaný parasimpatikovými cholinergnými nervami. Acetylcholín kontrahuje hladký sval detruzora prostredníctvom muskarínových receptorov, predovšetkým podtypu M<sub>3</sub>. Farmakologické štúdie *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že solifenacín je kompetitívny inhibítor podtypu M<sub>3</sub> muskarínového receptora. Okrem toho sa ukázalo, že solifenacín je aj špecifickým antagonistom muskarínových receptorov – vykazuje nízku alebo žiadnu afinitu k rôznym iným testovaným receptorom a iónovým kanálom.

#### Farmakodynamické účinky

Liečba solifenacíniumsukcinátom 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 obe dávky, 5 mg a 10 mg solifenacíniumsukcinátu, 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 dokázala, že účinnosť pretrvávala najmenej 12 mesiacov. Po 12 týždňoch liečby došlo približne u 50 % pacientov, ktorí pred liečbou trpeli inkontinenciou, k vymiznutiu epizód inkontinencie a okrem toho sa u 35 % pacientov dosiahlo zníženie frekvencie močenia na menej než 8-krát za deň. Liečenie príznakov hyperaktívneho močového mechúra je prínosom i z hľadiska hodnotenia kvality života, napr. celkové vnímanie zdravia, dopad inkontinencie, funkčné obmedzenia, fyzické obmedzenia, spoločenské obmedzenia, emócie, závažnosť symptómov, úroveň závažnosti a spánok/vitalita.

*Výsledky (súhrn údajov) štyroch kontrolovaných štúdií fázy 3 s liečbou trvajúcou 12 týždňov:*

|                          | <b>Placebo</b> | <b>Solifena-<br/>cíniumsukcinát<br/>5 mg<br/>jedenkrát<br/>denne</b> | <b>Solifena-<br/>cíniumsukcinát<br/>10 mg<br/>jedenkrát<br/>denne</b> | <b>Tolterodín<br/>2 mg<br/>dvakrát<br/>denne</b> |
|--------------------------|----------------|--|---|--|
| <b>Počet močení/24 h</b> |                |  |   |  |

|   |        |         |         |         |
|---|--------|---------|---------|---------|
| 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 %)  |
| počet (n)   | 1 138  | 552     | 1 158   | 250     |
| hodnota p*  |        | < 0,001 | < 0,001 | 0,004   |
| <b>Počet epizód urgencie/24 h</b>                   |        |         |         |         |
| 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 %)  |
| počet (n)   | 1 124  | 548     | 1 151   | 250     |
| hodnota p*  |        | < 0,001 | < 0,001 | 0,031   |
| <b>Počet epizód inkontinencie/24 h</b>              |        |         |         |         |
| 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 %)  |
| počet (n)   | 781    | 314     | 778     | 157     |
| hodnota p*  |        | < 0,001 | < 0,001 | 0,009   |
| <b>Počet epizód nočného močenia/24 h</b>            |        |         |         |         |
| 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 %)  |
| Počet (n)   | 1 005  | 494     | 1 035   | 232     |
| hodnota p*  |        | 0,025   | < 0,001 | 0,199   |
| <b>Objem vylúčeného moču/močenie</b>                |        |         |         |         |
| Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení             | 166 ml | 146 ml  | 163 ml  | 147 ml  |
| Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením | 9 ml   | 32 ml   | 43 ml   | 24 ml   |
| % zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením            | (5 %)  | (21 %)  | (26 %)  | (16 %)  |
| Počet (n)   | 1 135  | 552     | 1 156   | 250     |
| hodnota p*  |        | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| <b>Počet vložiek/24 h</b>                           |        |         |         |         |
| Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení             | 3,0    | 2,8     | 2,7     | 2,7     |
| Priemerné zníženie v porovnaní                      | 0,8    | 1,3     | 1,3     | 1,0     |



|  |        |         |         |        |
|--|--------|---------|---------|--------|
| s úvodným vyšetrením<br>% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením | (27 %) | (46 %)  | (48 %)  | (37 %) |
| počet (n)  | 238    | 236     | 242     | 250    |
| hodnota p*   |        | < 0,001 | < 0,001 | 0,010  |

Poznámka: V 4 pivotných štúdiách sa použili filmom obalené tablety s 10 mg solifenacíniumsukcinátu a placebo. V 2 zo 4 štúdií sa použili taktiež filmom obalené tablety s 5 mg solifenacíniumsukcinátu a v jednej štúdií sa použil tolterodín 2 mg dvakrát denne.

V každej zo štúdií sa nehodnotili všetky parametre a liečené skupiny. Preto sa uvedený počet pacientov môže v závislosti od parametrov a od liečených skupín líšiť.

\* Hodnota p znamená párové porovnanie s placebom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Všeobecná charakteristika*

#### Absorpcia

Po užití tabliet Zabcare dosiahne solifenacín maximálne koncentrácie v plazme ( $C_{max}$ ) po 3 – 8 hodinách.  $t_{max}$  nezávisí od dávky.  $C_{max}$  a plocha pod krivkou (AUC) rastie proporcionálne s dávkou v rozmedzí 5 – 40 mg. Absolútna biologická dostupnosť je približne 90 %. Príjem potravy neovplyvňuje  $C_{max}$  ani AUC solifenacínu.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem solifenacínu po intravenóznom podaní je približne 600 l. Solifenacín sa vo veľkej miere (približne 98 %) viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

#### Biotransformácia

Solifenacín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Okrem toho existujú aj iné metabolické cesty, 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 sa v plazme okrem solifenacínu identifikoval aj jeden farmakologicky aktívny metabolit (4R-hydroxysolifenacín) a tri inaktívne metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacínu).

#### Eliminácia

Po jednorazovom podaní 10 mg  $^{14}C$ -značeného solifenacínu sa počas 26 dní detegovalo asi 70 % rádioaktivity v moči a 23 % v stolici. V moči patrilo približne 11 % rádioaktivity nezmenenému liečivu, približne 18 % metabolitu N-oxid, 9 % metabolitu 4R-hydroxy-N-oxid a 8 % 4R-hydroxy-metabolitu (aktívny metabolit).

#### Lineárta/nelinearita

Farmakokinetika je v rozmedzí terapeutických dávok lineárna.

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### *Vek*

Nie je potrebná úprava dávkovania vzhľadom na vek pacienta. Štúdie u starších pacientov dokázali, že expozícia solifenacínu vyjadrená formou AUC bola po podaní solifenacíniumsukcinátu (5 mg a 10 mg jedenkrát denne) u zdravých starších osôb (vo veku 65 – 80 rokov) a zdravých mladých osôb (mladších ako 55 rokov) podobná. Stredná hodnota rýchlosti absorpcie vyjadrená ako  $t_{max}$  bola u starších osôb mierne pomalšia a terminálny polčas bol u starších osôb približne o 20 % dlhší. Tieto mierne odchýlky sa nepovažujú za klinicky významné.

U detí a dospievajúcich sa farmakokinetika solifenacínu nestanovila.

#### *Pohlavie*

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetiku solifenacínu.

#### *Rasa*

Rasa nemá vplyv na farmakokinetiku solifenacínu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

AUC a  $C_{max}$  solifenacínu sa u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi významne nelíšili. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min) bola expozícia solifenacínu významne vyššia ako v kontrolnej skupine, pričom došlo k nárastu  $C_{max}$  približne o 30 %, AUC o viac než 100 % a  $t_{1/2}$  o viac než 60 %. Medzi klírensom kreatinínu a klírensom solifenacínu sa zistil štatisticky významný vzťah. U hemodialyzovaných pacientov sa farmakokinetika neskúmala.

#### *Porucha funkcie pečene*

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, fertility, embryofetálneho vývoja, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdia pre- a postnatálneho vývoja u myši ukázala, že podávanie solifenacínu matke počas laktácie spôsobilo klinicky významné a od dávky závislé zníženie miery prežitia po narodení, nižšiu hmotnosť mláďat a pomalší fyzický rozvoj mláďat.

U mláďat myši, ktorým sa od 10. alebo 21. dňa po narodení podávali dávky, ktoré dosiahli farmakologický účinok, sa v závislosti od dávky vyskytla zvýšená mortalita bez predchádzajúcich klinických prejavov. Táto mortalita bola v oboch skupinách vyššia ako u dospelých jedincov.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety (Zabcare 5 mg, Zabcare 10 mg):

kukurličný škrob  
monohydrát laktózy  
hypromelóza (E 464)

magnéziumstearát (E 572)

Filmový obal (Zabcare 5 mg):

hypromelóza (E 464)

makrogol 8 000

mastenec (E 553b)

oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172)

Filmový obal (Zabcare 10 mg):

hypromelóza (E 464)

makrogol 8 000

mastenec (E 553b)

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

PVC/PVDC-ALU blistre.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Obal:

Tablety sú balené v PVC/PVDC-ALU blistroch s obsahom 10 tabliet v jednom blistri. Blistre sú uložené v papierovej škatuľke.

Veľkosti balenia

10, 30, 50, 90 alebo 100 tabliet (na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia).

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

HEATON k.s.

Na Pankráci 14

140 00 Praha 4

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Zabcare 5 mg: 73/0764/11-S

Zabcare 10 mg: 73/0765/11-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. augusta 2017

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2022