

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Asolfena 5 mg filmom obložene tablete
Asolfena 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Asolfena 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg solifenacinsukcinata što odgovara 3,8 mg solifenacina.

Asolfena 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg solifenacinsukcinata što odgovara 7,5 mg solifenacina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Asolfena 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 137,5 mg laktoze hidrata.

Asolfena 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 132,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Asolfena 5 mg filmom obložene tablete

Bijele do smeđe bijele, okrugle, blago konveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova. Promjer tablete: 7,5 mm.

Asolfena 10 mg filmom obložene tablete

Ružičasto-bijele, okrugle, blago konveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova. Promjer tablete: 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. Prema potrebi, doza se može povećati na 10 mg solifenacinsukcinata jednom dnevno.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 30 ml/min). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) treba pažljivo liječiti 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) treba pažljivo liječiti 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 lijeka Asolfena mora biti ograničena na 5 mg (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Asolfena tablete treba uzeti na usta te progutati cijele, s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obroku.

4.3 Kontraindikacije

- Bolesnici s retencijom urina, teškim stanjima probavnog sustava (uključujući toksični megakolon), mijastenijom gravis ili glaukomom uskog kuta, te bolesnici u kojih postoji rizik od tih stanja.
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- 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 mjere opreza pri uporabi

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

Lijek Asolfena treba pažljivo primjenjivati u bolesnika s:

- klinički značajnom opstrukcijom protoka iz mjehura s rizikom od retencije urina.
- opstruktivnim poremećajima probavnog sustava.
- rizikom od smanjenog motiliteta probavnog sustava.
- teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), i u ovih bolesnika doze ne smiju 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 smiju biti više od 5 mg.
- koji istodobno uzimaju snažni inhibitor CYP3A4, npr. ketokonazol (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5)

- hijatalnom hernijom/gastro-ezofagealnim refluksom i/ili onih koji istodobno uzimaju lijekove (poput bisfosfonata) koji mogu uzrokovati ili pogoršati upalu jednjaka.
- 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.

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

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

Maksimalni učinak lijeka Asolfena može se utvrditi najranije nakon 4 tjedna.

Laktoza

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 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 lijekom Asolfena. 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 su pokazala 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 solifenacina trebala biti ograničena na 5 mg, kad se koristi istodobno s ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol) (vidjeti dio 4.2).

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

Utjecaj indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i njegovih metabolita nije ispitivan, 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 lijeka Asolfena nije pokazalo farmakokinetičku interakciju solifenacina na kombinirane oralne kontraceptive (etinilestradiol/levonorgestrel).

Varfarin

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

Digoksin

Uzimanje lijeka Asolfena nije pokazalo utjecaj na farmakokinetiku digoksina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o ženama koje su zatrudnjele tijekom uzimanja solifenacina. 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 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 ovisno 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 zamagljeni vid te, manje često, pospanost i umor (vidjeti dio 4.8), može negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zbog farmakološkog djelovanja solifenacina, lijek Asolfena može uzrokovati antikolinergičke nuspojave, (općenito) blage ili umjerene težine. Učestalost antikolinergičkih nuspojava je ovisna o dozi.

Najčešće prijavljena nuspojava sa solifenacinom 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 pridržavanje liječenja bilo vrlo visoko (oko 99%) i otprilike 90% bolesnika liječenih solifenacinom završilo je cjelokupno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti se definiraju kao:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Infekcija mokraćnog sustava, Cistitis			
Poremećaji imunološkog sustava						Anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane						Smanjen apetit* Hiperkalemija*
Psihijatrijski poremećaji					Halucinacije*, Konfuzno stanje*	Delirij*
Poremećaji živčanog sustava			Somnolencija, Disgeuzija	Omaglica*, Glavobolja*		
Poremećaji oka		Zamagljen vid	Suhe oči			Glaukom*
Srčani poremećaji						Torsade de Pointes* EKG QT produljenje* Atrijska fibrilacija* Palpitacije* Tahikardija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Suhoća nosa			Disfonija*
Poremećaji probavnog sustava	Suha usta	Konstipacija, Mučnina, Dispepsija, Abdominalna bol	Gastroezofagealne refluksne bolesti, Suho grlo	Opstrukcija kolona, Fekalna impakcija, Povraćanje*		Ileus* Abdominalna nelagoda*
Poremećaji jetre i žuči						Poremećaji jetre* Poremećeni testovi jetrene funkcije*
Poremećaji kože i potkožnog			Suha koža	Svrbež*, Osip*	Eritema multiforme*, Urtikarija*,	Eksfolijativni dermatitis*

tkiva					Angioedem*	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva						Mišićna slabost*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Teškoće s mokrenjem	Urinarna retencija		Oštećenje bubrega*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			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

Predoziranje 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 zahtjevale hospitalizaciju.

Liječenje

U slučaju predoziranja solifenacinsukcinatom, bolesnika treba 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 pilokarpin kapima za oči i/ili staviti bolesnika u tamnu prostoriju.

Kao i kod drugih antimuskarinskih lijekova, u slučaju predoziranja 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 relevantne već postojeće bolesti srca (tj. ishemija miokarda, aritmija, kongestivno zatajenje srca).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, urinarni spazmolitici, ATK oznaka: G04BD08.

Mehanizam djelovanja

Solifenacin je kompetitivni, specifični antagonist kolinergičkih receptora.

Mokraćni mjehur inerviraju parasimpatički kolinergički živci. Acetilholin 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 budući da 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 donjoj tablici, doze od 5 mg i od 10 mg solifenacinsukcinata dovele su do statistički značajnog poboljšanja primarnog i sekundarnog ishoda u usporedbi s placeboom. Djelotvornost lijeka je promatrana 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 je postiglo 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 liječenjem u trajanju od 12 tjedana

	Placebo	Solifenacin sukcinat 5 mg 1x1	Solifenacin sukcinat 10 mg 1x1	Tolterodine 2 mg 2x1
Broj mikturicija/24 sata				
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
Broj hitnih epizoda/24 sata				
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
Broj epizoda inkontinencije/24 sata				
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
Broj epizoda nokturije/24 sata				
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
Ispražnjeni volumen/mikturicija				
Srednja početna vrijednost	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Srednje smanjenje 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
Broj uložaka/24 sata				
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 solifenacinsukcinata, najveće koncentracije 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) se povećavaju 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 intravenske primjene je oko 600 l. Solifenacin se u velikoj mjeri (oko 98%) veže na proteine plazme, prvenstveno glikoprotein α_1 -kislinae.

Biotransformacija

Solifenacin u velikoj mjeri metabolizira jetra, prvenstveno citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Međutim, postoje alternativni metabolički putevi, 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-oksidi i 4R-hidroksi-N-oksidi solifenacina).

Eliminacija

Nakon jedne primjene 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-oksidi metaboliti, 9% kao 4R-hidroksi-N-oksidi metaboliti i 8% kao 4R-hidroksi metaboliti (aktivni metaboliti).

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 funkcije bubrega nisu se značajno razlikovale od onih u zdravih dobrovoljaca. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min), izloženost solifenacinu bila je značajno veća nego u 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 funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9), nije bilo utjecaja na vrijednost C_{max} , AUC se povećala za 60%, a $t_{1/2}$ se udvostručila. Farmakokinetika solifenacina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije 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 kancerogenog 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 o dozi ovisno povećanje mortaliteta bez prethodnih kliničkih znakova. Obje skupine su imale veći mortalitet u usporedbi s odraslim miševima. U mladunčadi miševa koji su liječeni nakon 10. dana od okota izloženost plazme je bila viša nego u odraslih miševa, a miševi koji su liječeni nakon 21. dana od okota sistemski izloženost je bila usporediva sa sistemskom izloženosti u odraslih miševa. Kliničke implikacije povećanog mortaliteta u mladunčadi miševa nisu poznate.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

povidon

magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, crveni (E172) (samo u tabletama od 10 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

HDPE spremnik za tablete nakon prvog otvaranja

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 12 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje (PVC/PVDC//Al folija): 10, 30, 50, 60, 90 ili 100 filmom obloženih tableta u kutiji.
HDPE spremnik za tablete s PP zatvaračem: 250 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Asolfena 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-536636491

Asolfena 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-570264865

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. studenog 2017. / 31. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. srpnja 2023.