

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Beloflux 5 mg filmom obložene tablete  
Beloflux 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Beloflux 5 mg filmom obložene tablete: Svaka tableta sadrži 5 mg solifenacinsukcinata, što odgovara 3,8 mg solifenacina.

Beloflux 10 mg filmom obložene tablete: Svaka tableta sadrži 10 mg solifenacinsukcinata, što odgovara 7,5 mg solifenacina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka Beloflux 5 mg filmom obložena tableta sadrži 54,25 mg laktoze hidrata.

Svaka Beloflux 10 mg filmom obložena tableta sadrži 108,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Beloflux 5 mg: svijetložuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta, promjera 5,8 mm.

Beloflux 10 mg: svijetloružičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta s urezom na jednoj strani, bez oznake na drugoj strani, promjera 7,9 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 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 mokraćnog 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.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Beloflux u djece još nije utvrđena. Stoga se Beloflux ne smije primjenjivati u djece.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Nije potrebna nikakva prilagodba doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >30 ml/min). Bolesnike s teškim oštećenjem 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 jetre. Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednosti 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, itraconazolom, najviša doza lijeka Beloflux mora biti ograničena na 5 mg (vidjeti dio 4.5).

### Način primjene

Beloflux tablete treba uzeti peroralno te progutati cijele, s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obroku.

## **4.3 Kontraindikacije**

Solifenacin je kontraindiciran kod:

- bolesnika s retencijom urina, teškim stanjima probavnog sustava (uključujući toksični megakolon), mijastenijom gravis ili glaukomom uskog kuta, te u bolesnika kod kojih postoji rizik od tih stanja
- preosjetljivosti 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 se liječe snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

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

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

Beloflux 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  $\leq 30$  ml/min; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), 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
- istodobnom primjenom snažnih inhibitora CYP3A4, npr. ketokonazol (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5)
- hijatalnom hernijom/gastroezofagealnim 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* su zapaženi u bolesnika s rizičnim faktorima kao što su već postojeći sindrom dugog QT intervala i hipokalemija.

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

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

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

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

#### **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 antikolinergički lijek potreban je vremenski razmak od otprilike jednog tjedna nakon prestanka liječenja lijekom Beloflux. Istodobno uzimanje agonista kolinergičkih receptora može smanjiti terapijski učinak solifenacina. Beloflux 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 lijeka Beloflux smjela 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 kontraindicirana 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 Beloflux nije pokazalo farmakokinetičku interakciju solifenacina s kombiniranim oralnim kontraceptivima (etinilestradiol/levonorgestrel).

###### *Varfarin*

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

###### *Digoksin*

Uzimanje lijeka Beloflux nije pokazalo utjecaj na farmakokinetiku digoksina.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravno štetno djelovanje na plodnost (vidjeti dio 5.3).

### 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 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 lijeka Beloflux.

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

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

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

Najčešće prijavljena nuspojava kod lijeka solifenacina 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 zabilježeno u vrlo visokom postotku (približno 99%), a otprilike 90% bolesnika liječenih solifenacinom je završilo cjelokupno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana.

### Tablični prikaz nuspojava

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često ≥ 1/10</b>	<b>Često ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Manje često ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Rijetko ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Vrlo rijetko &lt;1/10 000</b>	<b>Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
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		zamagljeni vid	suhe oči			glaukom*

Srčani poremećaji						<i>torsade de pointes*</i> , EKG QT produljenje*, fibrilacija atrija, palpitacije*, tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			suhoća nosa			disfonija*
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	konstipacija, mučnina, dispepsija, bol u trbuhu	gastroezofagealne refluksne bolesti, suho grlo	opstrukcija crijeva, fekalna impakcija, povraćanje*		ileus*, abdominalna nelagoda*
Poremećaji jetre i žući						poremećaji jetre*, poremećeni testovi jetrene funkcije*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			suha koža	svrbež*, osip*	<i>erythema multiforme*</i> , urtikarija*, angioedem*	eksfolijativni dermatitis*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva						mišićna slabost*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			teškoće s mokrenjem	retencija urina		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 radnika traži se 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 zahtijevale 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 kapima pilokarpina za oči i/ili smjestiti 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. ishemijska miokarda, aritmija, kongestivno zatajivanje srca).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urinarni antispazmodici, 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 M<sub>3</sub>. *In vitro* i *in vivo* farmakološka ispitivanja pokazuju da je solifenacin kompetitivni inhibitor muskarinskog receptora podtipa M<sub>3</sub>. 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 je ispitivano u više slijepih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja u muškaraca i žena s prekomjerno aktivnim mjehurom. Kao što je prikazano u donjoj tablici, doze od 5 mg i 10 mg solifenacinsukcinata dovele su do statistički značajnog poboljšanja primarnog i sekundarnog ishoda u usporedbi s placebo. 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, približno 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 terapijom u trajanju od 12 tjedana*

	placebo	solifenacin 5 mg 1x1	solifenacin 10 mg 1x1	tolterodin 2 mg 2x1
<b>Broj mikturicija/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	11,9	12,1	11,9	12,1
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	1,4	2,3	2,7	1,9
% promjene od početne vrijednosti	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Broj hitnih epizoda/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	6,3	5,9	6,2	5,4
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	2,0	2,9	3,4	2,1
% promjene od početne vrijednosti	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	<0,031
<b>Broj epizoda inkontinencije/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	2,9	2,6	2,9	2,3

Srednje smanjenje od početne vrijednosti	1,1	1,5	1,8	1,1
% promjene od početne vrijednosti	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Broj epizoda nokturije/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	1,8	2,0	1,8	1,9
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	0,4	0,6	0,6	0,5
% promjene od početne vrijednosti	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-vrijednost*		0,025	<0,001	0,199
<b>Ispražnjeni volumen/mikturicija</b>				
Srednja početna vrijednost	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Srednje povećanje od početne vrijednosti	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% promjene od početne vrijednosti	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Broj uložaka/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	3,0	2,8	2,7	2,7
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	0,8	1,3	1,3	1,0
% promjene od početne vrijednosti	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-vrijednost*		0,001	<0,001	0,010

#### Napomena:

U 4 ključna ispitivanja primijenjen je 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 solifenacina, najveće koncentracije solifenacina u plazmi ( $C_{max}$ ) postignute su nakon 3 do 8 sati. Vrijednost  $t_{max}$  je neovisna o dozi. Vrijednost  $C_{max}$  i područje ispod krivulje (AUC) se povećavaju razmjerno dozi između 5 i 40 mg. Apsolutna bioraspodjeljivost je 90%. Uzimanje hrane ne utječe na vrijednosti  $C_{max}$  i AUC solifenacina.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

Solifenacin u velikoj mjeri metabolizira jetra, prvenstveno citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Međutim, postoje alternativni metabolički putevi, koji mogu doprinijeti metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina je otprilike 9,5 l/sat, a terminalni poluvijek solifenacina je 45-68 sati. Nakon oralnog doziranja, pored solifenacina u plazmi je utvrđen jedan farmakološki aktivan metabolit (4R-hidroksi-solifenacin) i tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksid i 4R-hidroksi-N-oksid solifenacin).

### Eliminacija

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

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna unutar raspona terapijskih doziranja.

## Druge posebne populacije

### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze prema dobi bolesnika. Ispitivanja u starijih osoba su pokazala da je izloženost solifenacina, 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 manja kod starijih, a terminalni poluvijek bio je približno 20% dulji u starijih ispitanika. Te umjerene razlike ne smatraju se klinički značajnima.

Farmakokinetika solifenacina nije utvrđena u djece i adolescenata.

### *Spol*

Spol ne utječe na farmakokinetiku solifenacina.

### *Rasa*

Rasa ne utječe na farmakokinetiku solifenacina.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  za solifenacin u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega nisu se značajno razlikovale od onih u zdravih dobrovoljaca. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min), izloženost solifenacinu bila je značajno veća nego kod kontrolnih ispitanika s povećanjima  $C_{max}$  od oko 30%, AUC od više od 100% i  $t_{1/2}$  od više od 60%. Statistički značajna koleracija uočena je između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina. U bolesnika na hemodijalizi nije ispitivana farmakokinetika.

### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9) nije bilo utjecaja na vrijednost  $C_{max}$ , AUC se povećala za 60%, a  $t_{1/2}$  se udvostručila. 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 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 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 kod odraslih miševa, a miševi koji su liječeni nakon 21. dana od okota sistemska izloženost je bila usporediva sa sistemskom izloženošću u odraslih miševa. Kliničke implikacije povećanog mortaliteta kod mladunčadi miševa nisu poznate.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

(kukuruzni) škrob, (djelomično) preželatiniziran

magnezijev stearat

voda, pročišćena

### Ovojnica tablete

#### 5 mg:

hipromeloza 5cp  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 8000  
talk  
željezov oksid, žuti (E172)  
voda, pročišćena

#### 10 mg:

hipromeloza 5cp  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 8000  
talk  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
voda, pročišćena

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 i 90 filmom obloženih tableta u PVC/PE/PVDC/Al blisteru ili Al/Al blisteru.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica

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

Beloflux 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-687853542  
Beloflux 10 mg filmom obložene tablete HR-H-937608157

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

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. rujna 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08. rujna 2023.