

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Saurus[®], 5 mg, film tablete
Saurus[®], 10 mg, film tablete

INN: solifenacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Saurus, film tablete, 5 mg:
Jedna tableta sadrži 5 mg solifenacin-sukcinata
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (109 mg)

Saurus, film tablete, 10 mg:
Jedna tableta sadrži 10 mg solifenacin-sukcinata
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat (104 mg)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Saurus, film tableta, 5 mg:
Svetložuta, okrugla, bikonveksna film tableta sa utisnutom oznakom 390 sa jedne strane film tablete.

Saurus, film tableta, 10 mg:
Svetloružičasta, okrugla, bikonveksna film tableta sa utisnutom oznakom 391 sa jedne strane film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija urgentne urinarne inkontinencije, i/ili povećane frekvence pražnjenja mokraćne bešike i urgencije, što se može javiti kod pacijenata sa sindromom prekomerno aktivne mokraćne bešike.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli, uključujući starije pacijente:

Preporučena doza je 5 mg solifenacin-sukcinata jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 10 mg solifenacin-sukcinata jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Saurus kod dece još uvek nije utvrđena. Stoga, lek Saurus ne treba koristiti kod dece.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 30 mL/min). Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min) treba lečiti uz oprez i uz doziranje koje ne prelazi 5 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Pacijente sa umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7 - 9) treba lečiti uz oprez i uz doziranje koje ne prelazi 5 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2).

Snažni inhibitori citohrom P450 3A4 enzima

Maksimalna doza leka Saurus ograničena je na 5 mg kada se primenjuje istovremeno sa ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4, kao što su ritonavir, nelfinavir, itraconazol (videti odeljak 4.5).

Način primene

Lek Saurus se uzima oralnim putem, tako što se cela tableta proguta sa dovoljnom količinom vode. Može se uzimati nezavisno od obroka.

4.3. Kontraindikacije

Lek Saurus je kontraindikovao kod:

- pacijenata sa retencijom urina, teškim gastrointestinalnim stanjima (uključujući toksični megakolon), miastenijom gravis ili glaukomom uskog ugla, kao i kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja ovih stanja
- pacijenata preosetljivih na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka koje su navedene u odeljku 6.1.
- pacijenata koji su na hemodijalizi (videti odeljak 5.2)
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2)
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umerenim oštećenjem funkcije jetre i koji su na terapiji snažnim CYP3A4 inhibitorima, npr. ketokonazolom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre započinjanja terapije lekom Saurus, potrebno je proveriti da li postoje drugi uzroci čestog mokrenja (srčana insuficijencija ili bolest bubrega). Ukoliko je prisutna infekcija urinarnog trakta, treba započeti odgovarajuću antibiotsku terapiju.

Lek Saurus treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa:

- klinički značajnom opstrukcijom mokraćne bešike sa rizikom od retencije urina;
- gastrointestinalnim opstruktivnim poremećajima;
- rizikom od smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta;
- teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min; videti odeljke 4.2 i 5.2), tako da kod ovih pacijenata ne treba primeniti doze veće od 5 mg;
- umerenim oštećenjem funkcije jetre (skor 7 do 9 na *Child-Pugh* skali; videti odeljke 4.2 i 5.2), tako da kod ovih pacijenata ne treba primeniti doze veće od 5 mg.
- istovremenom terapijom snažnim inhibitorima CYP3A4 enzima, npr. ketokonazol (videti odeljke 4.2 i 4.5).

- hijatus hernijom /gastro-ezofagealnim refluksom i/ili koji istovremeno uzimaju lekove (kao što je bisfosfonat), što sve može uzrokovati ili pogoršati ezofagitis.
- autonomnom neuropatijom.

Primećeno je produženje QT intervala i pojava *Torsades de Pointes* kod pacijenata sa prisutnim faktorima rizika, kao što su sindrom postojećeg dugog QT intervala i hipokalemija.

Još uvek nije utvrđena bezbednost i efikasnost kod pacijenata sa neurogenim uzrokom hiperaktivnosti detruzora mokraćne bešike.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Kod nekih pacijenata je primećen angioedem sa opstrukcijom respiratornih puteva tokom terapije solifenacin-sukcinatom. Ukoliko dođe do pojave angioedema, treba obustaviti terapiju solifenacin-sukcinatom i primeniti odgovarajuće mere i/ili terapiju.

Zabeležena je pojava anafilaktičke reakcije kod nekih pacijenata na terapiji solifenacin-sukcinatom. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave anafilaktičke reakcije, terapiju treba obustaviti i preduzeti odgovarajuće mere i/ili terapiju.

Svoj maksimalni terapijski efekat solifenacin ostvaruje najranije nakon 4 nedelje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakološke interakcije

Istovremena primena drugih lekova koji imaju antiholinergička svojstva može dovesti do naglašenijih terapijskih efekata i neželjenih dejstava. Treba da prođe bar nedelju dana između obustave terapije lekom Saurus i započinjanja terapije drugim antiholinergičkim lekovima. Terapijski efekti leka Saurus mogu biti smanjeni ako se primeni istovremeno sa agonistima holinergičkih receptora.

Solifenacin može smanjiti efikasnost lekova koji podstiču motilitet gastrointestinalnog trakta, kao što su metoklopramid i cisaprid.

Farmakokinetičke interakcije

In vitro studije su pokazale da u terapijskim koncentracijama solifenacin ne inhibira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, ili 3A4 izoenzime poreklom iz mikrozoma humane jetre. Stoga, je malo verovatno da solifenacin može menjati klirens lekova koji metabolišu navedeni CYP enzimi.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku solifenacina

Solifenacin se metaboliše mikrozomalnim enzimom CYP3A4. Istovremena primena ketokonazola (200 mg dnevno), snažnog inhibitora CYP3A4, dovela je do dvostrukog povećanja vrednosti PIK-a solifenacina, dok je istovremena primena ketokonazola u dozi od 400 mg dnevno dovela do trostrukog povećanja vrednosti PIK solifenacina. Prema tome, maksimalna doza solifenacina treba da bude ograničena na 5 mg, tokom istovremene primene sa ketokonazolom, ili terapijskim dozama drugih snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ritonavirom, nelfinavirom, itrakonazolom) (videti odeljak 4.2).

Istovremena terapija solifenacinom i snažnim inhibitorima CYP3A4 je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Efekti indukcije enzima na farmakokinetiku leka solifenacin i njegovih metabolita nisu ispitivani, kao ni efekti supstrata većeg afiniteta za CYP3A4 na izloženost solifenacinu. Kako se lek solifenacin metaboliše od strane CYP3A4, moguće su farmakokinetičke interakcije sa drugim supstratima izoenzima CYP3A4 većeg afiniteta (npr. verapamilom, diltiazemom) i induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom).

Uticaj solifenacina na farmakokinetiku drugih lekova

Oralni kontraceptivi

Primena solifenacina nije pokazala nikakvu farmakokinetičku interakciju u kombinaciji sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (etinilestradiol/levonorgestrel).

Varfarin

Solifenacin nije menjao farmakokinetiku R– ili S– varfarina ili njihov uticaj na protrombinsko vreme.

Digoksin

Solifenacin nije uticao na farmakokinetiku digoksina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o ženama koje su ostale u drugom stanju tokom terapije lekom solifenacin. Studije na životinjama nisu pokazale direktan štetni efekat na plodnost, razvoj embriona/fetusa ili porođaj (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat; savetuje se oprez prilikom propisivanja leka Saurus trudnicama.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o sekreciji solifenacina u majčino mleko. Kod miševa, solifenacin i/ili njegovi metaboliti se ekskretnu u mleko, i uzrokuju dozno-zavisni prekid razvoja kod mladunaca (videti odeljak 5.3). Prema tome, upotrebu leka Saurus treba izbegavati tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na to da solifenacin, kao i drugi antiholinergici, može uzrokovati zamućenje vida, i, povremeno, pospanost i zamor (videti odeljak 4.8. Neželjena dejstva), to može negativno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Zbog svog farmakološkog dejstva, lek solifenacin može izazvati (uopšteno) blaga do umerena antiholinergička neželjena dejstva. Učestalost antiholinergičkih neželjenih dejstava je dozno-zavisna.

Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo leka solifenacin bila su suva usta. Ovo neželjeno dejstvo se javljalo kod 11% pacijenata lečenih dozom od 5 mg jednom dnevno, 22% pacijenata lečenih dozom od 10 mg jednom dnevno, i kod 4% pacijenata koji su dobijali placebo. Težina ovog neželjenog dejstva je najčešće bila blaga, i tek je povremeno dovođila do prekida terapije. Generalno, komplijansa pacijenata je bila vrlo visoka (99%) i oko 90% pacijenata lečenih solifenacinom je okončalo studiju u trajanju od 12 nedelja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sistem klasifikacije organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko <1/10 000	Nepoznato (ne može se proceniti na
-----------------------------------	----------------	-------	-----------	-------	------------------------------	--

MedDRA	≥1/10	≥1/100, <1/10	≥1/1 000, <1/100	≥ 1/10 000, <1/1 000		osnovu dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>			Infekcije urinarnog trakta Cistitis			
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>						Anafilaktička reakcija*
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>						Smanjen apetit* Hiperkalemija*
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					Halucinacije* Stanje konfuzije*	Delirijum*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			Somnolencija Disgeuzija	Vrtoglavica* Glavobolja*		
<i>Poremećaji oka</i>		Zamućen vid	Suvoća očiju			Glaukom*
<i>Kardiološki poremećaji</i>						<i>Torsades de Pointes*</i> Produženi QT interval*na EKG-u Atrijalna fibrilacija* Palpitacije* Tahikardija*
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			Suvoća nosa			Disfonija*
<i>Gastrointestinaln i poremećaji</i>	Suva usta	Konstipacija Mučnina Dispepsija Bol u abdomenu	Gastro- ezofagealna refluksna bolest Suvo grlo	Opstrukcija creva Fekalna impakcija, Povraćanje*		Ileus* Nelagodnost u abdomenu*
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>						Poremećaji jetre*

						Poremećaj testova funkcije jetre*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			Suva koža	Pruritus*, Osip*	<i>Eritema multiforme*, Urtikarija*, Angioedem*</i>	Eksfolijativni dermatitis*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>						Mišićna slabost*
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			Otežano mokrenje	Retencija urina		Poremećaj funkcije bubrega*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			Zamor Periferni edem			

* zabeleženo tokom postmarketinškog praćenja

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje solifenacin-sukcinatom potencijalno može izazvati teške antiholinergičke efekte. Najviša doza solifenacin-sukcinatom slučajno data jednom pacijentu je bila 280 mg u petočasovnom periodu, dovodeći do promena mentalnog statusa koje nisu zahtevale hospitalizaciju.

Lečenje

U slučaju predoziranja solifenacin-sukcinatom kod pacijenta treba primeniti medicinski ugalj. Gastrična lavaža je od koristi ukoliko se izvede u roku od jednog sata, ali povraćanje ne treba izazivati.

Kao i kod drugih antiholinergika, simptomi se mogu lečiti na sledeći način:

- teška antiholinergička dejstva na centralni nervni sistem poput halucinacija ili izraženog uzbuđenja: lečiti fizostigminom ili karbahoalom,
- konvulzije ili izraženo uzbuđenje: lečiti benzodiazepinima,
- respiratorna insuficijencija: veštačke ventilacije,

- tahikardija: lečiti beta-blokatorima,
- retencija urina: lečiti kateterizacijom,
- midrijaza: lečiti kapima za oči pilokarpina, i/ili premeštajem pacijenta u mračnu prostoriju.

Kao i kod drugih antimuskarinika, u slučaju predoziranja, posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa poznatim rizikom od produženja QT intervala (to jest, hipokalemijom, bradikardijom ili istovremenom primenom lekova za koje se zna da produžavaju QT interval) i pacijente sa značajnim postojećim srčanim bolestima (npr. ishemijom miokarda, aritmijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali urološki lekovi, uključujući spazmolitike; urinarni spazmolitik

ATC šifra: G04BD08

Mehanizam dejstva

Solifenacin je kompetitivni, specifični antagonist holinergičkih receptora.

Mokraćna bežika je inervisana parasimpatičkim holinergičkim vlaknima. Acetilholin kontrahuje glatki mišić detruzor preko muskarinskih receptora, od kojih je prvenstveno uključen podtip M₃. *In vitro* i *in vivo* farmakološke studije upućuju na to da je solifenacin kompetitivni antagonist muskarinskih receptora podtipa M₃. Dodatno, pokazalo se da je solifenacin specifični antagonist muskarinskih receptora, sa veoma malim afinitetom ili praktično bez afiniteta za druge ispitivane receptore i jonske kanale.

Farmakodinamski efekti

Terapija solifenacin-sukcinatom u dozama od 5 mg i 10 mg dnevno ispitivana je u nekoliko dvostruko slepih, randomizovanih, kontrolisanih kliničkih studija kod ispitanika muškog i ženskog pola sa prekomerno aktivnom mokraćnom bežikom.

Kako je prikazano u tabeli koja sledi u nastavku, obe doze od 5 mg kao i od 10 mg solifenacin-sukcinata dovele su do statistički značajnih poboljšanja primarnih i sekundarnih parametara praćenja u odnosu na placebo. Efikasnost je postala uočljiva u periodu od jedne nedelje od početka ispitivanja i održala se tokom perioda od 12 nedelja. Dugoročna otvorena studija pokazala je da se efikasnost održala tokom perioda od najmanje 12 meseci. Nakon 12 nedelja terapije oko 50% pacijenata sa urinarnom inkontinencijom pre početka lečenja, bilo je bez epizoda inkontinencije, i dodatno je kod 35% pacijenata učestalost mikturicije bila smanjena na manje od 8 dnevno.

Lečenje simptoma prekomerno aktivne mokraćne bežike takođe je dovelo do poboljšanja niza parametara u proceni kvaliteta života (engl. *Quality of Life measures*), kao što su opšta percepcija sopstvenog zdravlja, uticaj inkontinencije, funkcionalna ograničenja, fizička ograničenja, socijalna ograničenja, emocionalno stanje, ozbiljnost simptoma, i san/energija.

Rezultati (zbirni podaci) četiri kontrolisana ispitivanja faze III uz trajanje terapije od 12 nedelja

	placebo	solifenacin-sukcinat 5 mg jednom dnevno	solifenacin-sukcinat 10 mg jednom dnevno	tolterodin 2 mg dva puta dnevno

Broj mikturicija/24 sata				
Srednja početna vrednost	11,9	12,1	11,9	12,1
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	1,4	2,3	2,7	1,9
% promene od početne vrednosti	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,004
Broj epizoda urgencije/24 sata				
Srednja početna vrednost	6,3	5,9	6,2	5,4
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	2,0	2,9	3,4	2,1
% promene od početne vrednosti	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,031
Broj epizoda inkontinencije/24 sata				
Srednja početna vrednost	2,9	2,6	2,9	2,3
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	1,1	1,5	1,8	1,1
% promene od početne vrednosti	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,009
Broj epizoda nokturije/24 sata				
Srednja početna vrednost	1,8	2,0	1,8	1,9
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	0,4	0,6	0,6	0,5
% promene od početne vrednosti	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-vrednost*		0,025	<0,001	0,199
Ispraznjeni volumen/mikturicija				
Srednja početna vrednost	166 mL	146 mL	163 mL	147 mL
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	9 mL	32 mL	43 mL	24 mL
% promene od početne vrednosti	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)

n	1135	552	1156	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	<0,001
Broj utrošenih uložaka/24 sata				
Srednja početna vrednost	3,0	2,8	2,7	2,7
Srednja vrednost smanjenja od početne vrednosti	0,8	1,3	1,3	1,0
% promene od početne vrednosti	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,010

Napomena: U 4 pivotalne studije korišćeni su placebo i solifenacin-sukcinat u dozi od 10 mg. U 2 od 4 studije korišćen je i solifenacin-sukcinat u dozi od 5 mg, a jedna studija je uključivala i primenu tolterodina u dozi od 2 mg dva puta dnevno.

Nisu svi parametri i terapijske grupe uključeni u svaku pojedinačnu studiju. Stoga, navedeni broj pacijenata može da varira u odnosu na parametar i terapijsku grupu.

* p-vrednost je data za poređenje sa placebo u paru

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon primene tableta solifenacin-sukcinata, maksimalne koncentracije leka u plazmi (C_{max}) se dostižu nakon 3 do 8 sati. Parametar t_{max} je nezavisan od doze. C_{max} i površina ispod krive (PIK) se povećava proporcionalno dozi u rasponu između 5 i 40 mg.

Apsolutna bioraspoloživost je oko 90%.

Unos hrane ne utiče značajno na vrednosti C_{max} i PIK solifenacina.

Distribucija

Prividan volumen distribucije solifenacina nakon intravenske primene je oko 600 L. Solifenacin se u visokom stepenu (oko 98%) vezuje za proteine plazme, primarno za α 1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin podleže obimnom metabolizmu u jetri, prvenstveno od strane citohrom P450 3A4 (CYP3A4) izoenzima. Međutim, postoje i alternativni metabolički putevi, koji mogu da doprinesu metabolizmu solifenacina. Sistemski klirens solifenacina je oko 9,5 L/sat a terminalno poluvreme eliminacije 45-68 sati. Nakon oralne primene, pored solifenacina su identifikovani i sledeći metaboliti: jedan farmakološki aktivan metabolit (4R-hidroksi solifenacin) i tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksidi i 4R-hidroksi-N-oksidi solifenacina).

Eliminacija

Nakon pojedinačne primene 10 mg [^{14}C radioaktivno obeleženog]-solifenacina, oko 70% radioaktivnog signala je detektovano u urinu i 23% u fecesu tokom 26 dana. U urinu je oko 11% signala poticalo od neizmenjene aktivne supstance; oko 18% od N-oksid metabolita, 9% od 4*R*-hidroksi-N-oksid metabolita i 8% od 4*R*-hidroksi metabolita (aktivan metabolit).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna u opsegu terapijskih doza.

Druge posebne populacije

Stariji

Nije potrebno prilagođavanje doze prema starosti pacijenta. Studije kod starijih osoba su pokazale da je izloženost solifenacinu, izražena kao PIK vrednost, nakon primene solifenacin-sukcinata (5 mg i 10 mg jednom dnevno) bila slična kod zdravih starijih ispitanika (od 65 do 80 godina) i zdravih mlađih ispitanika (mlađih od 55 godina). Srednja vrednost brzine resorpcije izražena kao $t_{\max}$, bila je nešto sporija kod starijih a terminalno poluvreme eliminacije je bilo oko 20% duže kod starijih ispitanika. Smatra se da ove umerene razlike nisu klinički značajne.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena farmakokinetika solifenacina kod dece i adolescenata.

Pol

Na farmakokinetiku solifenacina pol nema uticaj.

Rasa

Na farmakokinetiku solifenacina rasa nema uticaj.

Oštećenje funkcije bubrega

Vrednosti PIK i $C_{\max}$ solifenacina se ne razlikuju značajno kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min), izloženost solifenacinu bila je značajno veća nego u kontrolnoj grupi, sa porastom $C_{\max}$ od oko 30%, PIK-a više od 100% i $t_{1/2}$ više od 60%. Uočena je statistički značajna veza između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina.

Farmakokinetika leka nije ispitivana kod pacijenata na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7 - 9) nije bilo uticaja na vrednost $C_{\max}$, PIK vrednost se povećala za 60%, a $t_{1/2}$ je udvostručeno. Farmakokinetika solifenacina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne i embrio-fetalne razvojne toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

U studiji pre- i postnatalnog razvoja kod miševa, primena solifenacina kod ženki tokom laktacije uzrokovala je dozno-zavisnu nižu stopu preživljavanja nakon porođaja, smanjenu telesnu masu mladunaca i sporiji fizički razvoj u klinički značajnom stepenu. Dozno-zavisni porast mortaliteta bez prethodnih kliničkih znakova,

zapažen je kod juvenilnih miševa koji su od 10. ili od 21. dana nakon okota bili tretirani dozama kojima se postiže farmakološko dejstvo i u obe grupe je zapažena veća stopa mortaliteta u poređenju sa odraslim miševima. Kod mladunaca miševa tretiranih od 10. dana nakon okota, sistemska izloženost supstanci bila je veća nego kod odraslih jedinki; kod primene leka od 21. dana od okota, sistemska izloženost supstanci je bila uporediva sa onom kod odraslih miševa. Nisu poznate kliničke implikacije povećanog mortaliteta kod mladunaca miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saurus, film tableta, 5 mg:

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Hipromeloza 6cPs;
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;
Makrogol;
Talk;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III) oksid, žuti (E172).

Saurus, film tableta, 10 mg:

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Hipromeloza 6cPs;
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;
Makrogol;
Talk;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Lek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja za unutrašnja pakovanja blisteri PVC/PVDC-Al i OPA/Al/PVC-Al:

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Uslovi čuvanja za unutrašnje pakovanje blister PVC/ACLAR-Al:

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Alu, OPA/Al/PVC/-Al ili PVC/ACLAR-Al blister u kome se nalazi po 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put b.b., Vršac, Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Saurus, film tablete, 5 mg: 515-01-04511-19-001

Saurus, film tablete, 10 mg 515-01-04512-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Saurus, film tableta, 5 mg: 11.05.2015.

Saurus, film tableta, 10 mg: 11.05.2015.

Datum poslednje obnove dozvole:

Saurus, film tableta, 5 mg: 09.10.2020.

Saurus, film tableta, 10 mg: 09.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2020.