

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zevesin 5 mg potahované tablety  
Zevesin 10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zevesin 5 mg:  
Jedna tableta obsahuje 5 mg solifenacin-sukcinátu, což odpovídá 3,8 mg solifenacinu.

Pomocné látky se známým účinkem  
Jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy (149,05 mg).

Zevesin 10 mg:  
Jedna tableta obsahuje 10 mg solifenacin-sukcinátu, což odpovídá 7,5 mg solifenacinu.

Pomocné látky se známým účinkem  
Jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy (298,10 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.  
Zevesin 5 mg: bílé až nažloutlé potahované tablety čočkovitého tvaru o průměru 8,0–8,2 mm.  
Zevesin 10 mg: narůžovělé potahované tablety čočkovitého tvaru o průměru 10,0–10,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a naléhavosti močení u pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Dospělí, včetně starších pacientů*

Doporučená dávka je 5 mg solifenacin-sukcinátu jednou denně. V případě potřeby je možno dávku zvýšit na 10 mg solifenacin-sukcinátu jednou denně.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost solifenacinu u dětí zatím nebyla stanovena. Z tohoto důvodu není solifenacin určen pro podávání dětem.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min) není úprava dávky nutná. Pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min) je třeba léčit s opatrností a dávkou ne vyšší než 5 mg denně (viz bod 5.2).

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Pacienty se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) je třeba léčit s opatrností a dávkou ne vyšší než 5 mg denně (viz bod 5.2).

### *Silné inhibitory cytochromu P450 3A4*

Pokud se solifenacin-sukcinát podává současně s ketokonazolem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4 jako jsou např. ritonavir, nefinavir nebo itraconazol v terapeutických dávkách, neměla by maximální denní dávka přesáhnout 5 mg (viz bod 4.5).

### Způsob podání

Přípravek Zevesin se užívá perorálně, polyká se celá tableta a zapíjí tekutinou. Může se užívat s jídlem i bez něj.

## **4.3 Kontraindikace**

Solifenacin je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- s močovou retencí, závažnými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolon), myasthenia gravis, glaukomem s uzavřeným úhlem a u pacientů, u kterých existuje riziko vzniku těchto stavů.
- podstupujících hemodialýzu (viz bod 5.2).
- se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).
- se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou poruchou funkce jater a se současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před léčbou přípravkem Zevesin je třeba zvážit jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). Pokud je přítomna močová infekce, je nutno zahájit léčbu vhodnými antibiotiky.

Přípravek Zevesin je třeba podávat opatrně pacientům s:

- klinicky významnou obstrukcí močových cest s rizikem vzniku retence moči.
- poruchami gastrointestinálního traktu obstrukčního typu.
- rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu.
- závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min; viz bod 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů nemají překročit 5 mg.
- středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9; viz bod 4.2 a 5.2), dávky u těchto pacientů nemají překročit 5 mg.
- současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.2 a 4.5).
- hiátovou hernií nebo gastroesofageálním refluxem a s terapií léky, které mohou vyvolat nebo zhoršit zánět jícnu (jako jsou bisfosfonáty).

- autonomní neuropatií.

U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předcházející výskyt syndromu dlouhého QT intervalu a hypokalemie, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt Torsade de pointes.

U pacientů s neurogenními příčinami zvýšené aktivity detruzoru nebyla bezpečnost a účinnost stanovena.

U některých pacientů užívajících solifenacin-sukcinát byl hlášen angioedém s obstrukcí dýchacích cest. Při výskytu angioedému se má léčba solifenacin-sukcinátem ukončit a má být zahájena vhodná léčba a/nebo přijata vhodná opatření.

Anafylaktická reakce byla hlášena u některých pacientů užívajících solifenacin-sukcinát. U pacientů, u kterých dojde k anafylaktické reakci, se má léčba solifenacin-sukcinátem ukončit a má být zahájena vhodná léčba a/nebo přijata vhodná opatření.

Plného účinku přípravku Zevesin lze dosáhnout nejdříve po 4 týdnech léčby.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorbí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Farmakologické interakce

Současné podávání s jinými anticholinergními látkami může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby přípravkem Zevesin a zahájením jiné anticholinergní terapie je nutná přestávka přibližně 1 týden. Léčebný účinek solifenacinu může být snížen současným podáváním agonistů cholinergních receptorů.

Solifenacin může snižovat účinek léčiv, která stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid.

##### Farmakokinetické interakce

*In vitro* studie prokázaly, že v terapeutických koncentracích solifenacin neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 3A4 z lidských jaterních mikrosomů. Solifenacin tedy pravděpodobně neovlivňuje clearance léků metabolizovaných těmito CYP izoenzymy.

##### Účinky ostatních léčivých přípravků na farmakokinetiku solifenacinu

Solifenacin je metabolizován CYP3A4. Současné podávání ketokonazolu (200 mg denně), silného inhibitoru CYP3A4, má za následek dvojnásobné zvýšení AUC u solifenacinu. Podávání ketokonazolu v dávce 400 mg denně vede k trojnásobnému zvýšení AUC u solifenacinu. Pokud je tedy přípravek Zevesin podáván současně s ketokonazolem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) v terapeutických dávkách, měla by se jeho maximální dávka omezit na 5 mg (viz bod 4.2).

Současná léčba solifenacinem a silným inhibitorem CYP3A4 je kontraindikována u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a středně závažnou poruchou funkce jater.

Účinky indukce enzymů na farmakokinetiku solifenacinu a jeho metabolitů nebyly studovány, stejně jako vliv substrátů s vyšší afinitou k CYP3A4 na expozici solifenacinu. Vzhledem k tomu, že solifenacin je metabolizován CYP3A4, jsou možné farmakokinetické interakce s jinými substráty s vyšší afinitou k CYP3A4 (např. verapamil, diltiazem) a s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

### Účinek solifenacinu na farmakokinetiku ostatních léčivých přípravků

#### *Orální kontraceptiva*

Solifenacin nevykazuje žádnou farmakokinetickou interakci s kombinovanými orálními kontraceptivy (ethinylestradiol/levonorgestrel).

#### *Warfarin*

Solifenacin nemění farmakokinetiku R-warfarinu nebo S-warfarinu nebo jejich účinek na protrombinový čas.

#### *Digoxin*

Solifenacin nemá žádný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o ženách, které otěhotněly během užívání solifenacinu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na fertilitu, embryonální a fetální vývoj nebo porod (viz bod 5.3). Míra potenciálního rizika pro člověka není známá. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

### Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování solifenacinu do mateřského mléka. U myši jsou solifenacin a jeho metabolity vylučovány do mléka a v závislosti na dávce způsobují špatné prospívání novorozenečků mláďat (viz bod 5.3). Během kojení je tedy třeba se užívání přípravku Zevesin vyhnout.

### Fertilita

Žádné údaje nejsou k dispozici.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vzhledem k tomu, že solifenacin může stejně jako ostatní anticholinergika způsobit rozmazané vidění a méně často i ospalost a únavu (viz bod 4.8), může být schopnost řídit a obsluhovat stroje negativně ovlivněna.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Vzhledem k farmakologickému účinku solifenacinu může solifenacin způsobit anticholinergní nežádoucí účinky, které jsou obecně mírné až střední intenzity. Výskyt těchto nežádoucích účinků závisí na dávce. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u přípravku Zevesin bylo sucho v ústech. Objevilo se u 11 % pacientů léčených dávkou 5 mg denně, u 22 % pacientů léčených 10 mg denně a u 4 % pacientů na placebo. Intenzita tohoto účinku byla obecně nízká a jen příležitostně vedla k vysazení léčiva. Celkově byla compliance u tohoto přípravku velmi vysoká (přibližně 99 %) a přibližně 90 % pacientů dokončilo celou studii trvající 12 týdnů.

### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

V tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky solifenacinu rozdělené do skupin dle terminologie MedDRA a četnosti jejich výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Méně časté	infekce močových cest cystitida
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Není známo	anafylaktická reakce*
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Není známo	snížení chuti k jídlu* hyperkalemie*
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Velmi vzácné	halucinace* stav zmatenosti*
	Není známo	delirium*
<b>Poruchy nervového systému</b>	Méně časté	somnolence dysgeuzie
	Vzácné	závratě* bolest hlavy*
<b>Poruchy oka</b>	Časté	rozmazané vidění
	Méně časté	suché oči
	Není známo	glaukom*
<b>Srdeční poruchy</b>	Není známo	Torsade de pointes* prodloužený QT interval na elektrokardiogramu* fibrilace síní* palpitace* tachykardie*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Méně časté	suchost v nose
	Není známo	dysfonie*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	sucho v ústech
	Časté	zácpa nevolnost dyspepsie bolest břicha
	Méně časté	choroby spojené s gastroesofageálním refluxem sucho v krku
	Vzácné	obstrukce tlustého střeva fekální impakce zvracení*
	Není známo	ileus* břišní diskomfort*
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Není známo	jaterní porucha* funkční jaterní test abnormální*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Méně časté	suchá kůže
	Vzácné	pruritus* vyrážka*
	Velmi vzácné	erythema multiforme* kopřivka* angioedém*
	Není známo	exfoliativní dermatitida*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Není známo	svalová slabost*

<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Méně časté	obtížné močení
	Vzácné	retence moči
	Není známo	porucha funkce ledvin*
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Méně časté	únavy periferní otoky

\* zaznamenáno po uvedení přípravku na trh.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Předávkování solifenacin-sukcinátem může mít za následek vážné anticholinergní účinky. Nejvyšší dávka solifenacin-sukcinátu podaná náhodně jednomu pacientovi ve výši 280 mg během 5 hodin vedla k psychickým změnám nevyžadujícím hospitalizaci.

### Léčba

V případě předávkování solifenacin-sukcinátem má být pacient léčen aktivním uhlím. Výplach žaludku je užitečný, pokud se provede do 1 hodiny, ale nemělo by se vyvolávat zvracení.

Stejně jako u ostatních anticholinergik mohou být příznaky léčeny následujícím způsobem:

- závažné centrální anticholinergní účinky jako halucinace nebo výrazná excitace: léčit fysostigminem nebo karbacholem.
- křeče nebo výrazná excitace: léčit benzodiazepiny.
- respirační insuficience: léčit umělou ventilací.
- tachykardie: léčit betablokátory.
- retence moči: léčit katetrizací.
- mydriáza: léčit pilokarpinem v očních kapkách nebo umístit pacienta do temné místnosti.

Stejně jako u ostatních antimuskarinik je třeba při předávkování věnovat zvláštní pozornost pacientům se známým rizikem prodloužení QT intervalu (tj. s hypokalemií, bradykardií nebo současným podáváním léků, které prodloužují QT interval) a relevantních již existujících srdečních chorob (tj. ischemie myokardu, arytmie, městnavého srdečního selhání).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence, ATC kód: G04BD08.

### Mechanismus účinku

Solifenacin je kompetitivní antagonist specifických cholinergních receptorů.

Močový měchýř má parasymptickou cholinergní inervaci. Acetylcholin způsobuje kontrakci hladkého svalstva detruzoru prostřednictvím muskarinových receptorů, z nichž rozhodující roli hraje subtyp M<sub>3</sub>. Farmakologické studie *in vitro* i *in vivo* ukazují, že solifenacin je kompetitivní inhibitor subtypu M<sub>3</sub> muskarinových receptorů. Dále se prokázalo, že solifenacin je specifickým antagonistou muskarinových receptorů vykazujícím žádnou nebo jen nízkou afinitu k různým dalším testovaným receptorům a iontovým kanálům.

### Farmakodynamické účinky

Solifenacin byl testován v dávkách 5 mg a 10 mg v několika dvojitě zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických studiích na mužích i ženách s hyperaktivitou močového měchýře.

Jak je uvedeno v příložené tabulce, v porovnání s placebem měly dávky 5 mg a 10 mg za následek statisticky významné zlepšení primárních i sekundárních cílů. Nástup účinku byl pozorován do 1 týdne po zahájení léčby a zůstal po dobu sledovaných 12 týdnů stabilní. Dlouhodobá otevřená studie dokázala, že účinnost přetrvává po dobu alespoň 12 měsíců. Po 12 týdnech se přibližně 50 % pacientů, kteří trpěli inkontinencí, zcela zbavilo příhod inkontinence a u 35 % pacientů frekvence močení klesla pod 8/den. Léčba příznaků hyperaktivity močového měchýře se pozitivně odrazila v řadě hodnocených kritérií kvality života, jako jsou celkové vnímání zdravotního stavu, vnímání inkontinence, pracovní, fyzická a sociální omezení, emoce, intenzita příznaků, měřítka intenzity, kvalita spánku a zachování životní energie.

<i>Výsledky (souhrnná data) ze 4 kontrolovaných studií fáze 3 s léčbou v délce 12 týdnů</i>					
		Placebo	solifenacin 5 mg 1× denně	solifenacin 10 mg 1× denně	tolterodin 2 mg 2× denně
<b>Frekvence močení za 24 hod</b>					
	Průměrná počáteční hodnota (baseline)	11,9	12,1	11,9	12,1
	Průměrné snížení z baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
	Změna z baseline v %	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
	n	1138	552	1158	250
	p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Počet příhod nucení za 24 hod</b>					
	Průměrná počáteční hodnota (baseline)	6,3	5,9	6,2	5,4
	Průměrné snížení z baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
	Změna z baseline v %	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
	n	1124	548	1151	250
	p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Počet příhod inkontinence za 24 hod</b>					
	Průměrná počáteční hodnota (baseline)	2,9	2,6	2,9	2,3
	Průměrné snížení z baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
	Změna z baseline v %	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
	n	781	314	778	157
	p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Počet příhod nykturie za 24 hod</b>					
	Průměrná počáteční hodnota (baseline)	1,8	2,0	1,8	1,9
	Průměrné snížení z baseline	0,4	0,6	0,6	0,5

	Změna z baseline v %	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
	n	1005	494	1035	232
	p-hodnota*		0,025	<0,001	0,199
<b>Objem moči na 1 močení</b>					
	Průměrná počáteční hodnota (baseline)	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
	Průměrné zvýšení z baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
	Změna z baseline v %	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
	n	1135	552	1156	250
	p-hodnota*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Počet vložek za 24 hod</b>					
	Průměrná počáteční hodnota (baseline)	3,0	2,8	2,7	2,7
	Průměrné snížení z baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
	Změna z baseline v %	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
	n	238	236	242	250
	p-hodnota*		<0,001	<0,001	0,010

#### Poznámka:

Ve 4 pivotních studiích byl použit solifenacin v dávce 10 mg a placebo. Ve 2 ze 4 studií byla použita i dávka solifenacinu v dávce 5 mg a 1 studie zahrnovala i tolterodin v dávce 2 mg 2× denně. Ne všechny parametry a léčebné skupiny byly posuzovány v každé jednotlivé studii. Z tohoto důvodu se uvedená čísla pacientů liší podle sledovaného parametru a léčebné skupiny. \*p-hodnota se týká srovnání s placebem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po užití tablet solifenacinu dosahuje solifenacin maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) za 3 až 8 hodin. Hodnota  $t_{max}$  nezávisí na dávce. Hodnota  $C_{max}$  a plocha pod křivkou (AUC) stoupá proporcionálně s dávkou v rozmezí 5 až 40 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 90%. Příjem potravy nemá na  $C_{max}$  a AUC žádný vliv.

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem solifenacinu po intravenózním podání je 600 litrů. Solifenacin je ve vysoké míře (přibližně 98 %) vázán na plazmatické proteiny, především na kyselý  $\alpha_1$ -glykoprotein.

### Biotransformace

Solifenacin je ve významné míře metabolizován v játrech, především cytochromem P 450 3A4 (CYP3A4). Existují nicméně alternativní metabolické dráhy, které k metabolismu solifenacinu rovněž mohou přispívat. Systémová clearance solifenacinu je přibližně 9,5 l/hod a konečný poločas solifenacinu je 45–68 hodin. Po perorálním podání lze v plazmě kromě solifenacinu identifikovat ještě jeden farmakologicky aktivní metabolit (4R-hydroxy-solifenacin) a tři metabolity neaktivní (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacinu).

### Eliminace

Po jednorázovém podání 10 mg solifenacinu značeného  $^{14}C$  bylo přibližně 70 % radioaktivity detekováno v moči a 23 % ve stolici po dobu 26 dnů. Ukázalo se, že přibližně 11 % radioaktivity v moči připadá na nezměněnou léčivou látku; asi 18 % na N-oxid metabolit, 9 % na 4R-hydroxy-N-oxid metabolit a 8 % na 4R-hydroxy metabolit (aktivní).



### Linearita/nelinearita

V rozmezí terapeutických dávek je farmakokinetika lineární.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávky v závislosti na věku pacienta. Studie na starších pacientech prokázaly, že expozice solifenacinu (po podání 5 mg a 10 mg jednou denně) vyjádřená jako AUC se u zdravých starších osob (65–80 let) nelišila od hodnot mladých zdravých osob (mladších 55 let). U starších osob byla průměrná míra absorpce vyjádřená jako  $t_{max}$  mírně pomalejší a konečný poločas byl přibližně o 20 % delší. Tyto malé rozdíly nejsou považovány za klinicky signifikantní.

U dětí a dospívajících nebyla farmakokinetika solifenacinu stanovena.

#### *Pohlaví*

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna pohlavím.

#### *Rasa*

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna rasou.

#### *Porucha funkce ledvin*

Hodnoty AUC a  $C_{max}$  solifenacinu u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin nebyly významně odlišné od hodnot nalezených u zdravých dobrovolníků. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min) byla expozice solifenacinu významně větší než v kontrolní skupině:  $C_{max}$  stoupla přibližně o 30 %, AUC o více než 100 % a  $t_{1/2}$  o více než 60 %. Byla pozorována statisticky významná závislost mezi clearance kreatininu a solifenacinu.

Farmakokinetika u pacientů léčených hemodialýzou nebyla studována.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) není  $C_{max}$  ovlivněna, AUC se zvyšuje o 60 % a  $t_{1/2}$  je dvojnásobný. Farmakokinetika u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla studována.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje na myších měla léčba matky solifenacinem během kojení za následek nižší míru poporodního přežití, snížení hmotnosti mláďat a jejich pomalejší fyzický vývoj. Tyto parametry byly závislé na dávce a jejich míra je klinicky relevantní.

Zvýšená mortalita v závislosti na dávce bez předešlých klinických projevů se vyskytla u mláďat myší, jejichž léčba započala 10. nebo 21. den po narození s dávkami, které dosáhly farmakologického efektu a obě skupiny měly vyšší mortalitu v porovnání s dospělými jedinci. U myších mláďat, jejichž léčba započala 10. den po porodu, byla expozice v plazmě vyšší než u dospělých myší, při léčbě po 21. dni po porodu a dále byla systémová expozice srovnatelná jako u dospělých myší. Klinické důsledky zvýšené mortality u myších mláďat není znám.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### *Jádro tablety*

předbobtnalý škrob (kukuřičný)  
monohydrát laktosy  
mikrokrytalická celulóza  
hypromelosa 2910/5  
magnesium-stearát

#### *Potah tablety*

makrogol 6000  
mastek  
hypromelosa  
oxid titaničitý (E171)  
žlutý oxid železitý (E172) - Zevesin 5 mg  
červený oxid železitý (E172) - Zevesin 10 mg

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistry.

Velikost balení:

Zevesin 5 mg potahované tablety: 90 potahovaných tablet  
Zevesin 10 mg potahované tablety: 90 potahovaných tablet

#### **Upozornění:**

Text na blistru je v cizím jazyce. Překlad textu je uveden Příbalové informaci.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

**Souběžný dovozce:**

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Zevesin 5 mg potahované tablety: 73/170/11-C/PI/036/21

Zevesin 10 mg potahované tablety: 73/171/11-C/PI/050/21

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

19. 3. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 3. 2024