

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vesisol, 5 mg, tabletki powlekane
Vesisol, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vesisol, 5 mg: każda tabletka zawiera 5 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 3,8 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 55,25 mg laktozy jednowodnej.

Vesisol, 10 mg: każda tabletka zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 7,5 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 110,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Vesisol, 5 mg: żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy 6 mm.
Vesisol, 10 mg: różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosi 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały dotychczas określone. Dlatego nie należy stosować produktu Vesisol u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie ma konieczności modyfikacji dawki. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) należy zachować ostrożność podczas leczenia i nie stosować dawki większej, niż 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w skali Childa-Pugha) należy zachować ostrożność podczas leczenia i nie podawać dawki większej, niż 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Silne inhibitory cytochromu P450 3A4

Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak rytonawir, nelfinawir, itrakonazol, maksymalna dawka produktu Vesisol nie powinna być większa, niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt Vesisol należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Solifenacyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z zatrzymaniem moczu, ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit (m.in. toksyczne rozdęcie okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia tych chorób;
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2);
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2);
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia solifenacyną należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca, choroby nerek). W razie zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Solifenacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- z ryzykiem zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min; patrz punkt 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w skali Childa-Pugha; patrz punkt 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.2 i 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących leki, mogące spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie, jak bisfosfoniany);
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

U pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz Torsade de Pointes.

Bezpieczeństwo i skuteczność leku u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego nie zostały dotąd ustalone.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

U niektórych pacjentów przyjmujących solifenacyny bursztynian obserwowano obrzęk naczynioruchowy z niedrożnością dróg oddechowych. Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie solifenacyny bursztynianem i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki ostrożności.

U niektórych pacjentów leczonych solifenacyny bursztynianem obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne należy przerwać stosowanie solifenacyny bursztynianu i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki ostrożności.

Maksymalne działanie solifenacyny występuje najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o właściwościach cholinolitycznych może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania solifenacyny należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym lekiem cholinolitycznym. Działanie terapeutyczne solifenacyny może zmniejszać się w wyniku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergicznym.

Solifenacyna może osłabiać działanie produktów leczniczych nasilających perystaltykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid i cyzapryd.

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że terapeutyczne stężenia solifenacyny nie hamują aktywności CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Z tego względu jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna wpływała na zmianę klirensu produktów leczniczych, metabolizowanych przez wymienione enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednocześnie podawany ketokonazol (200 mg/dobę), silny inhibitor CYP3A4, dwukrotnie zwiększał AUC solifenacyny, zaś ketokonazol w dawce 400 mg/dobę powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Z tego względu podczas podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, nelfinawiru, itrakonazolu) w dawkach terapeutycznych, największa stosowana jednocześnie dawka solifenacyny nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie solifenacyny i silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie badano wpływu indukcji enzymów na farmakokinetykę solifenacyny i jej metabolitów, jak również wpływu substratów o większym powinowactwie do CYP3A4 na ekspozycję na solifenacynę. Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4, zatem możliwe są interakcje farmakokinetyczne solifenacyny z innymi substratami CYP3A4 o większym powinowactwie (np. werapamil, diltiazem) oraz ze związkami o działaniu indukującym CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina).

Wpływ solifenacyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Doustne leki antykoncepcyjne

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol w skojarzeniu z lewonorgestrellem).

Warfaryna

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono zmian farmakokinetyki *R-warfaryny* i *S-warfaryny* ani ich wpływu na czas protrombinowy.

Digoksyna

Stosowanie solifenacyny nie wpływało na farmakokinetykę digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania solifenacyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, rozwój zarodka i (lub) płodu lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania solifenacyny do mleka matki. W badaniach wykonywanych na myszach stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka matki, powodując zależne od dawki zaburzenia prawidłowego rozwoju noworodków (patrz punkt 5.3). Z tego względu produktu Vesisol nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne leki cholinolityczne, może powodować niewyraźne widzenie, zaś rzadziej senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8), produkt może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, Vesisol może powodować cholinolityczne działania niepożądane, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania cholinolitycznych działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną w czasie przyjmowania solifenacyny było uczucie suchości w jamie ustnej. Objaw ten występował u 11% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg raz na dobę i u 4% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej było na ogół niewielkie i jedynie sporadycznie było przyczyną przerwania terapii. Generalnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%), i około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia układu immunologicznego						reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia						zmniejszenie

metabolizmu i odżywiania						apetytu*, hiperkaliemia*, majaczenie*
Zaburzenia psychiczne					omamy*, dezorientacja*	
Zaburzenia układu nerwowego			senność, zaburzenia smaku	zawroty głowy*, ból głowy*		
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie		zespół suchego oka			jaskra*
Zaburzenia serca						torsade de pointes*, wydłużenie odstępu QT w EKG*, dysfonia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			suchość w jamie nosowej			
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej	zaparcia, nudności, niestrawność, bóle brzucha	refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w gardle	niedrożność okrężnicy, zaklinowanie stolca, wymioty*		niedrożność jelit*, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej*, zaburzenia czynności wątroby*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*, złuszczone zapalenie skóry*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			suchość skóry	świąd*, wysypka*	rumień wielopostaciowy*, pokrzywka*, obrzęk naczyń ruchowy*	osłabienie mięśni*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			trudności w oddawaniu moczu	zatrzymanie moczu		zaburzenia czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			zmęczenie, obrzęki obwodowe			

* obserwowane po wprowadzeniu solifenacyny do obrotu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie solifenacyny bursztynianu może teoretycznie powodować ciężkie działania cholinolityczne. Największą dawką solifenacyny bursztynianu przypadkowo podaną temu samemu pacjentowi było 280 mg w ciągu 5 godzin, co spowodowało wystąpienie zmian stanu psychicznego, niewymagających hospitalizacji pacjenta.

W przypadku przedawkowania solifenacyny bursztynianu należy zastosować leczenie węglem aktywowanym. Płukanie żołądka jest skuteczne, jeśli zostanie wykonane w ciągu 1 godziny, lecz nie należy prowokować wymiotów.

Podobnie jak w przypadku innych leków cholinolitycznych objawy można leczyć w następujący sposób:

- ciężkie, ośrodkowe objawy cholinolityczne, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: zastosować fizostygminę lub karbachol;
- drgawki lub nadmierne pobudzenie: zastosować benzodiazepiny;
- niewydolność oddechu: zastosować sztuczną wentylację;
- tachykardia: zastosować leki blokujące receptory beta-adrenergiczne;
- zatrzymanie moczu: zastosować cewnikowanie pęcherza;
- rozszerzenie źrenic: zastosować pilokarpinę w kroplach i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Podobnie jak w przypadku przedawkowania innych leków antymuskarynowych, należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, bradykardia, jednoczesne podawanie leków mogących wydłużać odstęp QT) oraz pacjentów z istotnymi, współistniejącymi chorobami serca (np. niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające rozkurczowo na drogi moczowe, kod ATC: G04BD08.

Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego.

Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M₃. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M₃ receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie solifenacyną w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem mężczyzn i kobiet z pęcherzem nadreaktywnym.

Jak przedstawiono w poniższej tabeli, zarówno dawka 5 mg jak i dawka 10 mg solifenacyny powodowała statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do pierwotnych i drugorzędowych punktów końcowych, w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia stwierdzano po upływie tygodnia od jego rozpoczęcia i działanie to stabilizowało się w okresie 12 tygodni. W długoterminowym badaniu otwartym wykazano, że skuteczność solifenacyny utrzymuje się przez co najmniej 12 miesięcy. Wśród chorych, u których przed leczeniem stwierdzono nietrzymanie moczu, po 12 tygodniach leczenia nietrzymanie moczu całkowicie ustąpiło u około 50% pacjentów, zaś u 35% leczonych częstość oddawania moczu zmniejszyła się do mniej niż 8 mikcji na dobę. Leczenie objawów pęcherza nadreaktywnego wpływało też korzystnie na liczne parametry jakości życia, takie jak ogólne poczucie zdrowia, wpływ nietrzymania moczu na jakość życia, ograniczenia pełnionej roli, ograniczenia natury fizycznej, ograniczenia społeczne, emocje, ciężkość objawów, nasilenie objawów i jakość snu i (lub) napęd.

Wyniki (zsumowane) czterech kontrolowanych badań III. fazy, w których leczenie trwało 12 tygodni

	Placebo	Solifenacyna 5 mg raz na dobę	Solifenacyna 10 mg raz na dobę	Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę
Liczba mikcji/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	11,9	12,1	11,9	12,1
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	1,4	2,3	2,7	1,9
% zmiany względem wartości wyjściowej	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
wartość p*		<0,001	<0,001	0,004
Liczba incydentów parcia naglącego/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	6,3	5,9	6,2	5,4
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	2,0	2,9	3,4	2,1
% zmiany względem wartości wyjściowej	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
wartość p*		<0,001	<0,001	0,031
Liczba incydentów nietrzymania moczu/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	2,9	2,6	2,9	2,3
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	1,1	1,5	1,8	1,1
% zmiany względem wartości wyjściowej	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
wartość p*		<0,001	<0,001	0,009
Liczba incydentów nykturii/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	1,8	2,0	1,8	1,9
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmiany względem wartości	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)

wyjściowej n wartość p*	1005	494 0,025	1035 <0,001	232 0,199
Objętość moczu/jedną mikcję				
Średnia wartość wyjściowa Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	166 ml 9 ml	146 ml 32 ml	163 ml 43 ml	147 ml 24 ml
% zmiany względem wartości wyjściowej n wartość p*	(5%) 1135	(21%) 552 <0,001	(26%) 1156 <0,001	(16%) 250 <0,001
Liczba podpasek/dobę				
Średnia wartość wyjściowa Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	3,0 0,8	2,8 1,3	2,7 1,3	2,7 1,0
% zmiany względem wartości wyjściowej n wartość p*	(27%) 238	(46%) 236 <0,001	(48%) 242 <0,001	(37%) 250 0,010

Uwaga: W 4 kluczowych badaniach klinicznych stosowano solifenacynę 10 mg i placebo. W 2 spośród tych 4 badań stosowano również solifenacynę 5 mg, zaś w jednym z nich podawano także tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę.

Nie wszystkie parametry i nie wszystkie badane grupy były oceniane w każdym z badań. Z tego względu podana liczba pacjentów może różnić się w odniesieniu do poszczególnych parametrów i leczonych grup.

* Wartość p w porównaniu do placebo

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Wchłanianie

Maksymalne stężenie solifenacyny w osoczu (C_{max}) po przyjęciu tabletek solifenacyny występuje po 3 do 8 godzinach. Czas t_{max} jest niezależny od dawki. Wartość C_{max} i pole pod krzywą (AUC) zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 5 mg do 40 mg. Całkowita dostępność biologiczna wynosi w przybliżeniu 90%. Przyjmowanie posiłków nie wpływa na wartości C_{max} i AUC solifenacyny.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 l. Solifenacyna w znacznym stopniu (około 98%) wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z kwaśną α_1 -glikoproteiną.

Metabolizm

Solifenacyna w większości jest metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim przez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Istnieją również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w przemianach solifenacyny. Klirens układowy solifenacyny wynosi około 9,5 l na godzinę, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45 – 68 godzin. Po podaniu doustnym leku wyodrębniono w osoczu jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacyna) i trzy

metabolity farmakologicznie nieczynne (*N*-glukuronid, *N*-tlenek i 4*R*-hydroksy-*N*-tlenek solifenacyny).

Wydalanie

Po 26 dobach od podania pojedynczej dawki 10 mg solifenacyny znakowanej radioizotopem ^{14}C , około 70% aktywności promieniotwórczej wykryto w moczu, zaś 23% w kale. Około 11% aktywności promieniotwórczej w moczu pochodziło z substancji czynnej w postaci niezmienionej; około 18% pochodziło z *N*-tlenku, 9% z 4*R*-hydroksy-*N*-tlenku i 8% z 4*R*-hydroksymetabolitu (czynny metabolit).

Zależność od dawki

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka solifenacyny jest liniowo zależna od dawki.

Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów

Wiek

Dostosowanie dawki leku w zależności od wieku pacjenta nie jest konieczne. Wyniki badań prowadzonych u osób w podeszłym wieku wykazały, że ekspozycja na solifenacynę (wyrażona jako AUC) po podaniu solifenacyny bursztynianu (5 mg i 10 mg raz na dobę) była podobna u zdrowych osób w podeszłym wieku (65 – 80 lat) i u osób młodych (w wieku poniżej 55 lat). Średnia szybkość wchłaniania wyrażona jako $t_{\max}$ była nieco mniejsza u osób w podeszłym wieku, zaś okres półtrwania w fazie końcowej był w tej grupie pacjentów o około 20% dłuższy. Te umiarkowane różnice nie były istotne klinicznie.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u dzieci i młodzieży.

Płeć

Farmakokinetyka solifenacyny nie jest zależna od płci.

Rasa

Farmakokinetyka solifenacyny nie jest zależna od rasy.

Zaburzenia czynności nerek

Wartości AUC i $C_{\max}$ solifenacyny u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie różniły się istotnie od tych, które stwierdzano u zdrowych ochotników.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) ekspozycja na solifenacynę była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, co wyrażało się zwiększeniem $C_{\max}$ o około 30%, AUC o ponad 100% oraz $t_{1/2}$ o ponad 60%. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy klirensiem kreatyniny i klirensiem solifenacyny.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Childa-Pugha) wartość $C_{\max}$ nie ulegała zmianie, AUC zwiększała się o 60%, zaś $t_{1/2}$ wydłużał się dwukrotnie.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas prenatalnych i pourodzeniowych badań wykonywanych na myszach stwierdzono, że podawanie solifenacyny karmiącym samicom powodowało zależne od dawki, istotne klinicznie

zmniejszenie liczby żywych urodzeń, zmniejszenie masy urodzeniowej i zwolnienie rozwoju fizycznego potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Vesisol, 5 mg

Opadry yellow OY 32823:
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Vesisol, 10 mg

Opadry white O3B28796:
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Opadry brown O2F23883:
Hypromeloza 5cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg – 22099; 10 mg – 22100

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2014
Data przedłużenia pozwolenia: 31.10.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.10.2019