

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uronorm, 5 mg, tabletki powlekane  
Uronorm, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Uronorm, 5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg bursztynianu solifenacyny, co odpowiada 3,8 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (132,9 mg).

#### Uronorm, 10 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg bursztynianu solifenacyny, co odpowiada 7,5 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (127,9 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

5 mg: jasnożółte, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane z oznakowaniem „CC” po jednej stronie i liczbą „31” po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi 7,6 mm.

10 mg: jasnoróżowe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznakowaniem „CC” po jednej stronie i liczbą „32” po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi 7,6 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 bursztynianu solifenacyny raz na dobę. Dawka może być zwiększana w miarę potrzeb, do 10 mg bursztynianu solifenacyny raz na dobę.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min). W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) należy zachować ostrożność 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 (wynik od 7 do 9 w skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i nie podawać dawki większej niż 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci otrzymujący silne inhibitory cytochromu P450 3A4*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Uronorm u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Produktu leczniczego Uronorm nie należy zatem stosować u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Uronorm należy przyjmować doustnie, popijając płynem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Solifenacyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z zatrzymaniem moczu, ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (m.in. ostre rozdęcie okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia tych chorób jest znaczne;
- poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2);
- z ciężkimi zaburzeniami pracy 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 z wykorzystaniem leku Uronorm należy ocenić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca lub choroba nerek). W przypadku występowania zakażenia dróg moczowych należy wdrożyć odpowiednią terapię antybiotykową.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Uronorm u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza, u których występuje ryzyko zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- u których występuje ryzyko zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min; patrz punkty 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik od 7 do 9 w skali Child-Pugh; patrz punkty 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego / 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.

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego.

U niektórych pacjentów przyjmujących solifenacynę obserwowano obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem dróg oddechowych. Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie solifenacyną i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

U niektórych pacjentów leczonych solifenacyną obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznej. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie solifenacyną i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

Maksymalne działanie leku Uronorm można zaobserwować najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o własnościach cholinolitycznych może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania leku Uronorm należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym lekiem cholinolitycznym. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów cholinergicznym może zmniejszać działanie terapeutyczne solifenacyny.

Solifenacyna może osłabiać działanie produktów leczniczych stymulujących 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 leków metabolizowanych przez enzymy CYP.

##### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (200 mg/dobę), silnego inhibitora CYP3A4, dwukrotnie zwiększało AUC solifenacyny, zaś ketokonazol w dawce 400 mg/dobę powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, nelfinawiru, itraconazolu) maksymalna dawka leku Uronorm 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 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 środki antykoncepcyjne*

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między solifenacyną, a złożonymi, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol/lewonorgestrel).

### *Warfaryna*

Stosowanie solifenacyny nie wpłynęło na farmakokinetykę *R*-warfaryny lub *S*-warfaryny ani na ich wpływ na czas protrombinowy.

### *Digoksyna*

Nie zaobserwowano wpływu stosowania solifenacyny na farmakokinetykę digoksyny.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania solifenacyny przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, rozwój zarodka/płodu lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

### Karmienie piersią

Nie są dostępne dane dotyczące przenikania solifenacyny do mleka kobiecego. W badaniach przeprowadzanych 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). Należy zatem unikać stosowania leku Uronorm w okresie karmienia piersią.

### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących płodności.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne leki cholinolityczne, niekiedy powoduje niewyraźne widzenie, zawroty głowy, senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8), może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny lek Uronorm 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 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 prowadziło do przerwania terapii. Ogólnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%), i około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło całe badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość 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 metabolizmu i odżywiania						Zmniejszenie apetytu*, hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					Omamy*, dezorientacja*	Majaczenia*
Zaburzenia układu nerwowego			Senność, zaburzenia smaku	Zawroty głowy*, bóle głowy*		
Zaburzenia oka		Niewyraźnie widzenie	Zespół suchego oka			Jaskra*
Zaburzenia serca						Torsade de pointes*, wydłużenie odstępu QT w elektrokardio gramie*, migotanie przedsionków*, kołatanie serca*, częstoskurcz*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość w jamie nosowej			Dysfonia*
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, nudności, niestrawność, bóle brzucha	Refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w gardle	Niedrożność okrężnicy, kamienie kałowe, wymioty*		Niedrożność jelita*, dyskomfort w jamie brzusznej*

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby*, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd*, wysypka*	Rumień wielopostaciowy*, pokrzywka*, obrzęk naczyńioruchowy*	Złuszczące zapalenie skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Oslabienie mięśni*
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 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Przedawkowanie solifenacyny może potencjalnie powodować ciężkie działania cholinolityczne. Największa dawka solifenacyny przypadkowo podana temu samemu pacjentowi wynosiła 280 mg w ciągu 5 godzin, co spowodowało wystąpienie zmian stanu psychicznego, niewymagających hospitalizacji pacjenta.

##### Leczenie

W przypadku przedawkowania solifenacyny należy zastosować leczenie węglem aktywowanym. Płukanie żołądka jest skuteczne, jeśli zostanie wykonane w ciągu 1 godziny, jednak 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: należy zastosować fizostygminę lub karbachol;
- drgawki lub nadmierne pobudzenie: należy zastosować benzodiazepiny;
- niewydolność oddechowa: należy zastosować sztuczną wentylację;
- częstoskurcz: należy zastosować leki blokujące receptory beta-adrenergiczne;
- zatrzymanie moczu: należy zastosować cewnikowanie pęcherza;
- rozszerzenie źrenic: należy 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, u których występuje ryzyko 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 urologiczne; leki stosowane w częstomoczu i nietrzymaniu moczu, kod ATC: G04BD08.

#### Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego.

#### Działania farmakodynamiczne

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 M<sub>3</sub>. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M<sub>3</sub> receptora muskarynowego. Ponadto stwierdzono, 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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie solifenacyną w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby u 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 pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia stwierdzano po upływie tygodnia od jego rozpoczęcia i działanie to ulegało stabilizacji w okresie 12 tygodni. W długoterminowym badaniu otwartym wykazano, że skuteczność leku 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 witalność.

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

	Placebo	Bursztynian solifenacyny 5 mg raz na dobę	Bursztynian solifenacyny 10 mg raz na dobę	Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę
<b>Liczba mikcji/dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	11,9	12,1	11,9	12,1
Średnia redukcja względem wartości początkowej	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
<b>Liczba incydentów parcia naglącego/dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	6,3	5,9	6,2	5,4
Średnia redukcja względem wartości początkowej	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
<b>Liczba incydentów nietrzymania moczu/dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	2,9	2,6	2,9	2,3
Średnia redukcja względem wartości początkowej	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
<b>Liczba incydentów nykturii/dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	1,8	2,0	1,8	1,9
Średnia redukcja względem wartości początkowej	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmiany względem wartości wyjściowej	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
Wartość p*		0,025	<0,001	0,199
<b>Objętość moczu/jedną mikcję</b>				
Średnia wartość wyjściowa	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Średni wzrost względem wartości początkowej	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% zmiany względem wartości wyjściowej	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
Wartość p*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Liczba podpasek/dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnia redukcja względem wartości początkowej	0,8	1,3	1,3	1,0
% zmiany względem wartości wyjściowej	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
Wartość p*		<0,001	<0,001	0,010

Uwaga: W 4 kluczowych badaniach klinicznych stosowano bursztynian solifenacyny 10 mg i placebo.

W 2 spośród tych 4 badań stosowano również bursztynian solifenacyny 5 mg, zaś w jednym z nich włączono tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę.

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

\* Wartość p w porównaniu parami z placebo.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Maksymalne stężenie solifenacyny w osoczu ( $C_{max}$ ) po przyjęciu solifenacyny występuje po 3 do 8 godzin. 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. Biodostępność bezwzględna 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 kwasną  $\alpha_1$ -glikoproteina.

### Metabolizm

Solifenacyna w większości jest metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim przez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Istnieją jednak 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 nieczynne farmakologicznie (N-glukuronid, N-tlenek i 4R-hydroksy-N-tlenek solifenacyny).

### Eliminacja

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 4R-hydroksy-N-tlenku i 8% z 4R-hydroksymetabolitu (czynny metabolit).

### Liniowość lub nieliniowość

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka solifenacyny jest liniowa.

### Inne szczególne populacje

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku w zależności od wieku pacjenta. Wyniki badań prowadzonych u osób w podeszłym wieku wykazały, że ekspozycja na solifenacynę, wyrażona jako AUC, po podaniu bursztynianu solifenacyny (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 uznano za nieistotne klinicznie.

Nie ustalono farmakokinetyki solifenacyny u dzieci i młodzieży.

#### *Płeć*

Płeć nie wpływa na farmakokinetykę solifenacyny.

#### *Rasa*

Rasa nie wpływa na farmakokinetykę solifenacyny.

#### *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  $\leq 30$  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 między klirensiem kreatyniny i klirensiem solifenacyny. Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik od 7 do 9 w klasyfikacji Child-Pugh) wartość  $C_{max}$  nie ulegała zmianie, AUC zwiększała się o 60%, zaś  $t_{1/2}$  wydłużył się dwukrotnie. Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na rozrodczość, wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas prenatalnych i pourodzeniowych badań przeprowadzanych na myszach stwierdzono, że podawanie solifenacyny karmiącym samicom powodowało zależne od dawki, istotne klinicznie zmniejszenie liczby żywych urodzeń, zmniejszenie wagi urodzeniowej i zwolnienie rozwoju fizycznego potomstwa. U młodych myszy otrzymujących w okresie od 10. lub od 21. dnia po urodzeniu dawki o działaniu farmakologicznym wystąpił zależny od dawki wzrost śmiertelności bez wcześniejszych oznak klinicznych i w obu grupach odnotowano wyższą śmiertelność w porównaniu z myszami dorosłymi. U młodych myszy, które otrzymywały solifenacynę od 10. dnia po urodzeniu, ekspozycja w osoczu była wyższa niż u osobników dorosłych; od 21. dnia po urodzeniu ekspozycja ogólnoustrojowa była porównywalna z tą u osobników dorosłych. Kliniczne konsekwencje wzrostu śmiertelności u młodych myszy nie są znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza 2910 (5 cp)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza 2910 (6cp)  
Makrogol 4000  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
5 mg: Tlenek żelaza, żółty (E 172)  
10 mg: Tlenek żelaza, czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aluminium: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 tabletek.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP z pierścieniem gwarancyjnym: 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-EŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 23710, 23711

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

07.02.2017

### **10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.03.2018