

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Solifenacin Mylan, 5 mg, tabletki powlekane
Solifenacin Mylan, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SolifenacinMylan, 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 3,8 mg solifenacyny.

SolifenacinMylan, 10 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 7,5 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

SolifenacinMylan, 5 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 57 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

SolifenacinMylan, 10 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera 113 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

SolifenacinMylan, 5 mg, tabletki powlekane:
Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy około 5,6 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „M”, a na drugiej stronie – oznakowaniem „SF” nad cyfrą „5”.

SolifenacinMylan, 10 mg, tabletki powlekane:
Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy około 7,6 mm, z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „M”, a na drugiej stronie – oznakowaniem „SF” nad liczbą „10”.

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 sposoby podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności solifenacyny u dzieci. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego SolifenacinMylan u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja 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 zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7–9 punktów 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 solifenacyny bursztynianu nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy SolifenacinMylan należy przyjmować doustnie. Tabletkę należy przyjmować w całości, 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. toksycznym rozdęciem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia tych chorób.

– Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

– U pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2).

– U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

– U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, leczonych jednocześnie silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia solifenacyną należy rozważyć inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca lub chorobę nerek). W razie występowania zakażenia dróg moczowych należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania solifenacyny u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- z ryzykiem spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml; patrz punkty 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7–9 punktów w skali Childa-Pugha; patrz punkty 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- jednocześnie leczonych silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkty 4.2 oraz 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego, refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących produkty lecznicze (np. bifosfoniany) mogące wywołać lub nasilić objawy zapalenia błony śluzowej przełyku;
- 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 częstoskurcz komorowy typu „torsade de pointes”.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności solifenacyny u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego.

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

U niektórych pacjentów leczonych solifenacyną odnotowano reakcję anafilaktyczną. U pacjentów, u których wystąpią reakcje anafilaktyczne, należy przerwać stosowanie solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki ostrożności.

Maksymalne działanie solifenacyny można określić najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o właściwościach antycholinergicznym może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania solifenacyny należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem terapii innym lekiem antycholinergicznym. 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 enzymów CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Z tego względu jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna powodowała 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 wartość AUC solifenacyny, natomiast ketokonazol w dawce 400 mg/dobę powodował trzykrotne zwiększenie wartości 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 bursztynianu nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie solifenacyny i silnego inhibitora 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 CYP3A4 o większym powinowactwie na ekspozycję na solifenacynę. Ponieważ solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4, możliwe są interakcje farmakokinetyczne solifenacyny z innymi substratami CYP3A4 o większym powinowactwie (np. werapamilem, diltiazemem) oraz ze związkami o działaniu indukującym CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną).

Wpływ solifenacyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiolem+ 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 są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę podczas stosowania solifenacyny. Wyniki badań na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, rozwój zarodka i (lub) płodu bądź przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie są dostępne dane dotyczące wydzielania solifenacyny do mleka matki. U myszy stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity były wydzielane do mleka samicy, powodując zależne od dawki

zaburzenia prawidłowego rozwoju noworodków (patrz punkt 5.3). Z tego względu produktu leczniczego SolifenacinMylan nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne leki antycholinergiczne, może powodować niewyraźne widzenie, a w niezbyt częstych przypadkach senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8), produkt może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny ten produkt leczniczy może powodować antycholinergiczne działania niepożądane o (na ogół) łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania antycholinergicznych działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w czasie przyjmowania solifenacyny bursztynianu 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. Stopień nasilenia suchości w jamie ustnej był na ogół łagodny i jedynie sporadycznie objaw ten prowadził do przerwania terapii. Na ogół stopień przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego był bardzo wysoki (około 99%) i około 90% pacjentów leczonych solifenacyny bursztynianem ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenie dróg moczowych Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszenie łaknienia* Hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					Omamy* Stan splątania*	Majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego			Senność Zaburzenie smaku	Zawroty głowy*, Ból głowy*		
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Suchość oczu			Jaskra*
Zaburzenia serca						Częstoskurcz komorowy typu „torsade de pointes”* Wydłużenie odstępu QT w zapisie

						elektrokardiograficznym* Migotanie przedsionków* Kołatanie serca* Tachykardia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość nosa			Dysfonia*
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość jamy ustnej	Zaparcia Nudności Niestrawność Ból brzucha	Choroba refluksowa przełyku i żołądka Suchość gardła	Niedrożność jelita grubego Zaklinowanie stolca Wymioty*		Niedrożność porażenna jelit * Dolegliwości brzuszne*
Zaburzenia 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 naczynioruchowy	Złuszczone zapalenie skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Osłabienie siły mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Problemy z mikcją	Zatrzymanie moczu		Zaburzenia czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie Obrzęk obwodowy			

*Obserwowano w okresie 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 181C, 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

Objawy

Przedawkowanie solifenacyny bursztynianu może potencjalnie powodować ciężkie działania antycholinergiczne. Największa dawka solifenacyny bursztynianu, przypadkowo podana jednemu

pacjentowi, wyniosła 280 mg w ciągu 5 godzin, co spowodowało wystąpienie zmian stanu psychicznego niewymagających hospitalizacji.

Leczenie

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

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

- Ciężkie ośrodkowe objawy antycholinergiczne, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: zastosować fizostygmę lub karbachol.
- Drgawki lub nadmierne pobudzenie: zastosować benzodiazepiny.
- Niewydolność oddechowa: zastosować sztuczną wentylację.
- Tachykardia: zastosować leki blokujące receptory beta-adrenergiczne.
- Zatrzymanie moczu: zastosować cewnikowanie pęcherza.
- Rozszerzenie źrenic: zastosować pilokarpinę w kroplach do oczu i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne; leki stosowane w przypadku częstomoczu oraz nietrzymania moczu, 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* oraz *in vivo* wskazują na to, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M₃ receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje niewielkie powinowactwo lub nie wykazuje żadnego powinowactwa w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie solifenacyny bursztynianem w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem mężczyzn i kobiet z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

Jak przedstawiono w poniższej tabeli, zarówno dawka 5 mg, jak i dawka 10 mg solifenacyny bursztynianu powodowała statystycznie istotną poprawę w zakresie pierwszorzędowych

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 terapią występowało nietrzymanie moczu, po 12 tygodniach leczenia epizody nietrzymania moczu całkowicie ustały u około 50% pacjentów, natomiast u 35% pacjentów 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 dotyczące pełnionej roli, ograniczenia natury fizycznej, ograniczenia społeczne, emocje, stopień nasilenia objawów, parametry nasilenia objawów oraz jakość snu lub vitalność.

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

	Placebo	Solifenacyny bursztynian 5 mg raz na dobę	Solifenacyny bursztynian 10 mg raz na dobę	Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę
Liczba mikcji na 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 na 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 na 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 nokturii na 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 wyjściowej	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
Wartość p*		0,025	<0,001	0,199
Objętość moczu na jedną mikcję				
Średnia wartość wyjściowa	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Średni wzrost względem wartości wyjściowej	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
Liczba podpasiek na dobę				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	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 solifenacyny bursztynian w dawce 10 mg oraz placebo. W 2 spośród tych 4 badań stosowano również solifenacyny bursztynian w dawce 5 mg, natomiast 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 tych badań. Z tego względu podana liczba pacjentów może się różnić w odniesieniu do poszczególnych parametrów i leczonych grup.

* Wartość p dla porównania parami w stosunku do placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie solifenacyny w osoczu (C_{max}) po przyjęciu tabletek solifenacyny bursztynianu jest osiągane po 3–8 godzinach. Czas t_{max} jest niezależny od dawki. Wartości C_{max} i pola 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-glikoproteina.

Metabolizm

Solifenacyna w większości jest metabolizowana w wątrobie – przede wszystkim przez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Istnieją jednak alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w przemianach solifenacyny. Klirens układowy solifenacyny wynosi około 9,5 l/godz., a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45–68 godzin. Po podaniu doustnym w osoczu wyodrębniono oprócz solifenacyny jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacynę) oraz trzy metabolity farmakologicznie nieczynne (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, natomiast 23% – w kale. Około 11% aktywności promieniotwórczej w moczu pochodzi z substancji czynnej w postaci niezmienionej; około 18% pochodzi z metabolitu w postaci N-tlenku, 9% z metabolitu w postaci 4R-hydroksy-N-tlenku, a 8% z metabolitu w postaci 4R-hydroksymetabolitu (czynnego metabolitu).

Liniowość lub nieliniowość

Produkt leczniczy wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki na podstawie wieku pacjenta. Wyniki badań z udziałem 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 zdrowych osób młodych (w wieku poniżej 55 lat). Średnia szybkość wchłaniania, wyrażona jako $t_{\max}$, była nieco mniejsza u osób w podeszłym wieku, a okres półtrwania w fazie końcowej był w tej grupie pacjentów w przybliżeniu o 20% dłuższy. Tych umiarkowanych różnic nie uznano za istotne klinicznie.

Nie określono 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 wartości $C_{\max}$ 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 przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7–9 punktów w skali Childa-Pugha) wartość C_{max} nie uległa zmianie, wartość AUC zwiększała się o 60%, natomiast wartość $t_{1/2}$ zwiększyła się dwukrotnie. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, badań dotyczących płodności, rozwoju zarodka i płodu, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas prenatalnych i pourodzeniowych badań dotyczących rozwoju prowadzonych na myszach stwierdzono, że podawanie solifenacyny karmiącym samicom powodowało zależne od dawki, istotne klinicznie zmniejszenie liczby przypadków przeżycia po urodzeniu, zmniejszenie masy urodzeniowej oraz spowolnienie rozwoju fizycznego potomstwa. U młodocianych myszy leczonych w okresie od 10. do 21. dnia po urodzeniu z zastosowaniem dawek powodujących działanie farmakologiczne obserwowano zwiększoną śmiertelność zależną od dawki bez wcześniejszych objawów klinicznych. W obu grupach odnotowano zwiększoną śmiertelność w porównaniu z dorosłymi myszami. U młodocianych myszy leczonych od 10. dnia po urodzeniu stwierdzono większe stężenie leku w osoczu niż u dorosłych myszy. Począwszy od 21. dnia po urodzeniu ekspozycja ogólnoustrojowa była zbliżona do ekspozycji u dorosłych myszy. Nie są znane kliniczne konsekwencje zwiększonej śmiertelności u młodocianych myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza (3mPas)
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

5 mg

Hypromeloza (6mPs)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek żółty (E 172)

10 mg

Hypromeloza (6mPs)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

W przypadku opakowania w postaci butelki z HDPE: Zużyć w ciągu 100 dni po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium składające się z przezroczystej folii PVC na jednej stronie oraz utwardzanej folii aluminiowej pokrytej lakierem termozgrzewalnym na drugiej stronie.

3, 5, 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 100, 200 tabletek.

Butelka z HDPE: biała butelka z szerokim otworem wykonana z polietylenu o dużej gęstości (HDPE); z białym, nieprzezroczystym zamknięciem z polipropylenu (PP) wyposażonym w uszczelnienie indukcyjne z aluminium; zawierająca 30, 50, 90, 100, 200, 250, 500 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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU