

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VELOXSOL, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

VELOXSOL, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (32,21 mg na tabletkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

VELOXSOL 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej:

Każda tabletka 5 mg jest białą, okrągłą, obustronnie wypukłą tabletką o średnicy 8 mm, ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, z wytłoczonym napisem „5” po jednej stronie.

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 pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. 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 jest konieczne dostosowanie dawkowania. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 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 leczniczych dawek innych, silnych inhibitorów CYP3A4, np. rytonawiru, nelfinawiru, itraconazolu, maksymalna dawka solifenacyny nie powinna być większa, niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

VELOXSOL, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej należy przyjmować doustnie i ssać do czasu ich całkowitego rozpadu. Produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie solifenacyny jest przeciwwskazane: u pacjentów z zatrzymaniem moczu, ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit (m.in. toksyczne rozdęcie okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesłania, jak również z ryzykiem wystąpienia tych chorób;

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2);
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2);
- u pacjentów 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 produktem leczniczym VELOXSOL należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca lub chorobę nerek). W razie zakażenia dróg moczowych należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Produkt leczniczy VELOXSOL 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) i u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 7 do 9 w skali Childa-Pugha; patrz punkt 4.2 i 5.2) i u tych pacjentów nie należy przekraczać dawki 5 mg;
- jednocześnie leczonych silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.2 i 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących leki, które mogą spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie, jak bisfosfoniany);
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takie jak wcześniej stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca typu Torsade de Pointes.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego nie zostały dotąd ustalone.

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

Maksymalne działanie produktu leczniczego VELOXSOL można stwierdzić najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

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

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 leczniczego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego VELOXSOL należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym lekiem cholinolitycznym. Działanie lecznicze 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 CYP.

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, zaś 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 leczniczych, największa stosowana jednocześnie dawka produktu leczniczego VELOXSOL, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 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 lewonorgestrem).

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 ani na przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania tego produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania solifenacyny do mleka ludzkiego. W badaniach wykonywanych na myszach stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka, powodując zależne od dawki zaburzenia prawidłowego rozwoju mysich noworodków (patrz punkt 5.3). Z tego względu produktu leczniczego VELOXSOL 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 i, rzadziej, senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8, działania niepożądane), ten produkt leczniczy może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, produkt leczniczy VELOXSOL 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 podczas stosowania solifenacyny, 5 mg, 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 leczenia. Generalnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia była bardzo dobra (około 99%), a około 90% pacjentów otrzymujących solifenacynę, 5 mg, ukończyło badanie obejmujące 12-tygodni leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	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 apetytu* Hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					Halucynacje* Dezorientacja*	Majaczenie*
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 elektrokardiogramie* Migotanie przedsionków* Kołatanie serca*, Tachykardia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość błony śluzowej nosa			Dysfonia*
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie Nudności Niestrawność. Ból brzucha	Refluks żołądkowo-przełykowy Suchość w gardle	Niedrożność okrężnicy Zaklinowanie stolca Wymioty*		Niedrożność jelit* Dyskomfort w jamie brzusznej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby* Nieprawid-

						łowe wyniki prób wątrobowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd* Wysypka skórna*	Rumień wielopostaciowy* Pokrzywka* Obrzęk naczynioruchowy*	Złuszczenie zapalenie skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Oslabienie mięśni*
Zaburzenia czynności 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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.

Leczenie

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 halucynacje lub nadmierne pobudzenie: zastosować fizostygmę 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 przeciwmuskarynowych, należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, bradykardia, jednoczesne podawanie leków mogących wydłużać odstę 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 kontrolowaniu częstości mikcji i nietrzymaniu 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 M_3 . Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M_3 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 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną i z udziałem mężczyzn i kobiet z pęcherzem nadreaktywnym.

Jak przedstawiono w poniższej tabeli, solifenacyna zarówno w dawce 5 mg, jak i w dawce 10 mg 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 pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzono nietrzymanie moczu, po 12 tygodniach leczenia nietrzymanie moczu całkowicie ustąpiło u około 50% pacjentów, zaś 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 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/24h				
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/24h				
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 parcia naglącego/24h				
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 oddawania moczu w nocy/24h				
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/jedną mikcję				
Średnia wartość wyjściowa	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Średnie zmniejszenie 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 podpasek/24h				
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 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

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu ($C_{\max}$) po przyjęciu solifenacyny występują po upływie od 3 do 8 godzin. Czas $t_{\max}$ jest niezależny od dawki. Wartość $C_{\max}$ i wartość 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 również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w metabolizmie solifenacyny. Klirens solifenacyny wynosi około 9,5 l na godzinę, a okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi 45 – 68 godzin. Po podaniu doustnym leku wyodrębniono w osoczu jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacynę) oraz 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 nielineowość

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

Inne szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania 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 eliminacji był w tej grupie pacjentów o około 20% dłuższy. Te umiarkowane różnice nie były uważane 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 C_{max} o około 30%, AUC o ponad 100% oraz $t_{1/2}$ o ponad 60%. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy klirensem kreatyniny i klirensem solifenacyny.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 7 do 9 w klasyfikacji Childa-Pugha) wartość C_{max} nie ulegała zmianie, wartość AUC zwiększała się o 60%, zaś $t_{1/2}$ wydłużał się dwukrotnie. Nie badano 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, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas prenatalnych i pourodzeniowych badań wykonywanych na myszach stwierdzono, że podawanie klinicznie istotnych dawek solifenacyny karmiącym samicom powodowało zależne od dawki zmniejszenie liczby żywych urodzeń, zmniejszenie masy urodzeniowej i zwolnienie rozwoju fizycznego potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polakrylina potasowa
Hypromeloza
Mannitol
Sukraloza (E 955)
Aromat miętowy
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Aromat mentolowy
Sodu stearylofumarany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie

Tabletki są pakowane w blistry z folii Aluminium/Aluminium.

Wielkości opakowań: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 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

Intas Third Party Sales 2005 S.L.
Edificio World Trade Center
Calle Moll de Barcelona S/N
08039 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26068

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/10/2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Styczeń 2022.