

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Belaristo, 5 mg, tabletki powlekane
Belaristo, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Belaristo, 5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 5 mg solifenacyny bursztynianu (*Solifenacini succinas*), co odpowiada 3,8 mg solifenacyny.

Belaristo, 10 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu (*Solifenacini succinas*), co odpowiada 7,5 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Belaristo, 5 mg, tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 105 mg laktozy bezwodnej.

Belaristo, 10 mg, tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 209 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Belaristo, 5 mg, tabletki powlekane
Okrągła, jasnoróżowa tabletka powlekana o średnicy około 6,4 mm.

Belaristo, 10 mg, tabletki powlekane
Okrągła, jasnoróżowa tabletka powlekana o średnicy około 9 mm z linią podziału.
Tabletkę można podzielić na równe dawki

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 potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawkowania produktu leczniczego. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) należy zachować ostrożność podczas leczenia i nie stosować dawki solifenacyny bursztynianu 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 dostosowania dawkowania. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Child-Pugh) 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

Maksymalna dawka produktu leczniczego Belaristo powinna być nie większa niż 5 mg podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak: rytonawir, nelfawir, itrakonazol (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Belaristo należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Tabletek nie należy rozgryzać, aby uniknąć gorzkiego posmaku. 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 (w tym z toksycznym rozdęciem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia tych chorób.

- Pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci poddawani hemodializie (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczeni jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Belaristo należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca lub choroba nerek). W przypadku zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Produkt leczniczy Belaristo 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 punkty 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 klasyfikacji Child-Pugh; patrz punkty 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie

- stosujących produkty lecznicze, które mogą spowodować zapalenie przełyku lub mogą 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 stosowania 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 przerwać leczenie solifenacyny bursztynianem i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

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

Maksymalne działanie solifenacyny występuje najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o własnościach antycholinergicznym może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Belaristo, należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym produktem leczniczym o działaniu 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 CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4 pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Dlatego też jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna wpływała na zmianę klirensu produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy CYP.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednocześnie podawany ketokonazol (200 mg na dobę), silny inhibitor CYP3 A4, dwukrotnie zwiększał AUC solifenacyny, podczas gdy ketokonazol w dawce 400 mg na dobę powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Dlatego też podczas jednoczesnego podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3 A4 (np. rytonawiru, nelfawiru, itrakonazolu) w dawkach terapeutycznych, maksymalna jednocześnie stosowana 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, dlatego 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 ze złożonymi, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (zawierającymi skojarzenie etynyloestradiolu i lewonorgestrelu).

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 pochodzących od kobiet, które zaszły w ciążę podczas przyjmowania solifenacyny. 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 w przypadku przepisywania 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 noworodków (patrz punkt 5.3). Dlatego też należy unikać stosowania produktu leczniczego Belaristo w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym, może powodować niewyraźne widzenie oraz niezbyt często senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”), więc zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może zostać zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w czasie przyjmowania solifenacyny było uczucie suchości w jamie ustnej. Działanie to występowało 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 było przyczyną przerwania leczenia. Ogólnie, współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania produktu leczniczego była bardzo dobra (około 99%) i około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów wg 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			Zakażenia układu moczowego Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszone łaknienie Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne					Omamy Dezorientacja	Majaczenie
Zaburzenia układu nerwowego			Senność, Zaburzenia smaku	Zawroty głowy Ból głowy		
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Zespół suchego oka			Jaskra
Zaburzenia serca						<i>Torsade de Pointes</i> , Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie Migotanie przedsionków Kołatanie serca Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość w jamie nosowej			Dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, Nudności Niestrawność Ból brzucha	Refluks żołądkowo-przełykowy Suchość w gardle	Niedrożność okrężnicy Zaklinowanie stolca, Wymioty		Niedrożność jelita Dyskomfort w jamie brzusznej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd Wysypka	Rumień wielopostaciowy Pokrzywka Obrzęk naczynioruchowy	Złuszczone 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			

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 niepożądane wynikające z jej działania antycholinergicznego. 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 aktywnym. Płukanie żołądka jest skuteczne, jeśli zostanie wykonane w ciągu 1 godziny, ale nie należy prowokować wymiotów.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu antycholinergicznym objawy można leczyć w następujący sposób:

- Ciężkie, ośrodkowe objawy antycholinergiczne takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: należy zastosować fizostygmę lub karbachol.
- Drgawki lub nadmierne pobudzenie: należy zastosować benzodiazepiny.
- Niewydolność oddechowa: należy zastosować sztuczną wentylację.

- Tachykardia: należy zastosować produkty lecznicze 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 produktów leczniczych o działaniu antymuskarynowym, należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT (tj. hipokaliemia, bradykardia oraz na jednoczesne podawanie produktów leczniczych mogących wydłużać odstęp QT) oraz pacjentów z istotnymi, współistniejącymi chorobami serca (tj. 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.

Pęcherz moczowy unerwiony jest 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.

Właściwości farmakodynamiczne

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 bursztynianu 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 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% 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 oraz jakość snu i (lub) vitalność.

Wyniki (zsumowane) czterech kontrolowanych badań fazy III, 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 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 nykturii 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
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 na dobę				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnie zwiększenie 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 w dawce 10 mg i placebo. W 2 spośród tych 4 badań stosowano również solifenacynę w dawce 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. Dlatego też 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 stężenie solifenacyny w osoczu (C_{max}) po przyjęciu w postaci tabletek 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 około 90%. Przyjmowanie posiłków nie wpływa na wartości C_{max} i AUC solifenacyny.

Dystrybucja

Względna 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/h, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45-68 godzin. Po podaniu doustnym produktu leczniczego wyodrębniono w osoczu jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydrokysolifenacyna) i trzy metabolity farmakologicznie nieczynne (N-glukuronid, N-tlenek i 4R-hydrokso-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 metabolitu N-tlenku, 9% z metabolitu 4R-hydrokso-N-tlenku i 8% z 4R-hydrokso metabolitu (czynny metabolit).

Liniowość lub nieliniowość

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

Inne szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki produktu leczniczego 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 zdrowych 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 klirensem kreatyniny i klirensem solifenacyny.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Child-Pugh) wartość $C_{\max}$ nie ulegała zmianie, AUC zwiększała się o 60%, natomiast $t_{1/2}$ 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 oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają 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 spowolnienie rozwoju fizycznego potomstwa. Zależną od dawki zwiększoną śmiertelność bez objawów poprzedzających zaobserwowano u młodych myszy, którym podawano dawki wywierające działanie farmakologiczne od 10. lub 21. dnia po urodzeniu, przy czym w obu grupach występowała zwiększona śmiertelność w porównaniu z dorosłymi myszami.

U młodych myszy, którym podawano solifenacynę od 10. dnia po urodzeniu, ekspozycja w osoczu była większa niż u dorosłych osobników; począwszy od dnia 21. po urodzeniu ekspozycja była porównywalna do tej u dorosłych myszy. Znaczenie kliniczne zwiększonej śmiertelności u młodych myszy nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Laktoza bezwodna

Hypromeloza 2910

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka tabletki

Makrogol

Talk

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek 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

Tabletki powlekane są pakowane w blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań dla Belaristo, 5 mg, tabletki powlekane:

10, 30, 50, 90 lub 100 tabletek.

Wielkości opakowań dla Belatristo, 10 mg, tabletki powlekane:

20, 30, 50, 90 lub 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

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg – pozwolenie nr

10 mg – pozwolenie nr

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 CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO