

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SOLINCO, 5 mg, tabletki powlekane

SOLINCO, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SOLINCO, 5 mg, tabletki powlekane

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 109,0 mg laktozy jednowodnej.

SOLINCO, 10 mg, tabletki powlekane

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 104,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

SOLINCO, 5 mg, tabletki powlekane

Okrągła, jasnożółta tabletki o wymiarze około 8 mm, z oznaczeniem „390” na jednej stronie.

SOLINCO, 10 mg, tabletki powlekane

Okrągła, jasnoróżowa tabletki o wymiarze około 8 mm, z oznaczeniem „391” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SOLINCO jest wskazany u dorosłych w leczeniu objawowym 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

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. Lek można przyjmować podczas jedzenia lub niezależnie od posiłków.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania leku. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) należy zachować ostrożność 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 modyfikacji dawkowania leku. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i nie podawać dawki większej niż 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci leczeni silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego SOLINCO u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Dlatego produktu SOLINCO nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki SOLINCO należy przyjmować doustnie, polykając w całości i 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. toksycznym rozdęciem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia tych chorób
- poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2)
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2)
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

SOLINCO należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami obstrukcyjnymi 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 wg 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, które mogą spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie, jak bisfosfoniany)
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

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

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

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

U niektórych pacjentów przyjmujących solifenacyny bursztynian obserwowano obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem 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 produktu leczniczego SOLINCO występuje najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne

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

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

Interakcje farmakologiczne

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 wymienione enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednocześnie podawany ketokonazol (200 mg/dobę), silny inhibitor CYP3A4, dwukrotnie zwiększał AUC solifenacyny, zaś ketokonazol w dawce 400 mg/dobę, powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Z tego względu podczas podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, nelfawiru,

itakonazolu) w dawkach terapeutycznych, największa stosowana jednocześnie dawka produktu leczniczego SOLINCO 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 ani 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 produktu leczniczego SOLINCO nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol w skojarzeniu z lewonorgestrem).

Warfaryna

Podczas stosowania produktu leczniczego SOLINCO nie stwierdzono zmian farmakokinetyki R-warfaryny i S-warfaryny ani ich wpływu na czas protrombinowy.

Digoksyna

Stosowanie produktu leczniczego SOLINCO 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/płodu lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych na temat wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	<i>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</i>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego Zapalenie pęcherza moczowego			
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						Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie* Torsade de Pointes* Migotanie przedsionków* Kołatanie serca* Tachykardia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość w jamie nosowej			Dysfonia*
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie	Zaparcia Nudności	Refluks żołądkowo-	Niedrożność		Niedrożność jelita*

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	ustnej	Niestrawność Ból brzucha	przelykowy Suchość w gardle	okrężnicy Zaklinowanie stolca Wymioty*		Dyskomfort w jamie brzusznej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd* Wysypka*	Rumień wielopostaciowy* Pokrzywka* Obrzęk naczynioruchowy*	Złuszczające zapalenie skóry*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu		Zaburzenia czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie Obrzęki obwodowe			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Oslabienie mięśni*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby* Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszony apetyt* Hiperkaliemia*
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna*

* 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, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działanie 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, nie wymagających 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 omamy lub nadmierne pobudzenie: zastosować fizostygminy 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 i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające rozkurczowo na drogi moczowe, kod ATC: G04B D08.

Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego.

Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M3. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym

inhibitorem podtypu M3 receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie solifenacyną w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, 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 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 produktu utrzymuje się przez co najmniej 12 miesięcy. Wśród chorych, u których przed leczeniem stwierdzono nietrzymanie moczu, po 12 tygodniach leczenia nietrzymanie moczu całkowicie ustąpiło u około 50% pacjentów, zaś u 35% leczonych częstość oddawania moczu zmniejszyła się do mniej niż 8 mikcji na dobę. Leczenie objawów pęcherza nadreaktywnego wpływało też korzystnie na liczne parametry jakości życia, takie jak ogólne poczucie zdrowia, wpływ nietrzymania moczu na jakość życia, ograniczenia pełnionej roli, ograniczenia natury fizycznej, ograniczenia społeczne, emocje, ciężkość objawów, nasilenie objawów i jakość snu i (lub) napęd.

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

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

wartość p*		<0,001	<0,001	0,009
Liczba incydentów nykturii/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	1,8	2,0	1,8	1,9
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmiany względem wartości 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/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

* Wartość p w porównaniu do placebo

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Solifenacyna w większości jest metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim przez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Istnieją również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w przemianach solifenacyny. Klirens układowy solifenacyny wynosi około 9,5 l na godzinę, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45-68 godzin. Po podaniu doustnym leku wyodrębniono w osoczu jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacyna) i trzy metabolity 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 ¹⁴C, 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-hydroksy metabolitu (czynny metabolit).

Liniowość lub nieliniowość

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

Inne szczególne populacje

Wiek

Dostosowanie dawki leku w zależności od wieku pacjenta nie jest konieczne. Wyniki badań prowadzonych u osób w podeszłym wieku wykazały, że ekspozycja na solifenacynę (wyrażona jako AUC) po podaniu solifenacyny bursztynianu (5 mg i 10 mg raz na dobę) była podobna u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-80 lat) i u 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 klirensiem kreatyniny i klirensiem solifenacyny.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh) wartość C_{max} nie ulegała zmianie, wartość AUC zwiększała się o 60%, zaś $t_{1/2}$ wydłużał się dwukrotnie. Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz Punkty 4.2 i 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na rozrodczość, wpływu na rozwój zarodkowo-łodowy, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, 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 urodzeniowej masy ciała i zwolnienie rozwoju fizycznego potomstwa. U młodych myszy, którym począwszy od 10. lub od 21. dnia po urodzeniu podawano dawki wywołujące działanie farmakologiczne, występowało, zależne od dawki, zwiększenie śmiertelności bez uprzednich objawów klinicznych; w obydwu grupach śmiertelność była większa niż u dorosłych myszy. U młodych myszy, którym podawano solifenacynę od 10. dnia po urodzeniu, ekspozycja w osoczu była większa niż u dorosłych myszy; od 21. dnia po urodzeniu, ogólnoustrojowa ekspozycja była porównywalna z ekspozycją u dorosłych myszy. Kliniczne następstwa zwiększonej śmiertelności u młodych myszy nie są znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza 6cP
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 8000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Tlenek żelaza żółty (E 172) (w tabletkach 5 mg)
Tlenek żelaza czerwony (E 172) (w tabletkach 10 mg).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowaniu

Tabletki pakowane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 lub 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SOLINCO, 5 mg, tabletki powlekane: 25400

SOLINCO, 10 mg, tabletki powlekane: 25401

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019 -06- 0 3

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2019 -06- 0 3