

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silamil, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 133 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Biała do jasnożółtej, okrągła tabletki powlekana z wytłoczonym kodem „RK75” z jednej strony i gładka po drugiej stronie. Tabletki mają długość około 7,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe nagłego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia nagłego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Ponieważ nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego produktu leczniczego Silamil nie należy stosować u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) należy zachować ostrożność i nie stosować dawki większej niż 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w skali Childa-Pugha) należy zachować ostrożność podczas leczenia i nie stosować 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, itrakonazolu maksymalna dawka produktu leczniczego Silamil nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób stosowania

Tabletki produktu leczniczego Silamil należy przyjmować doustnie, bez żucia lub rozkruszania, popijając płynem. Można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie solifenacyny jest przeciwwskazane u pacjentów z zatrzymaniem moczu, ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (w tym z toksycznym rozdęciem okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz u pacjentów z dużym 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 silnym inhibitorem CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Produkt leczniczy Silamil 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 wg 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 i 4.5).
- z przepukliną rozworu przełykowego, refluksiem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie otrzymujących produkty lecznicze, które mogą spowodować lub zaostrzyć zapalenie przełyku (takie jak bisfosfoniany).
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

U niektórych pacjentów otrzymujących solifenacynę obserwowano obrzęk naczynioruchowy z niedrożnością dróg oddechowych. W takim wypadku produkt leczniczy Silamil należy odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) środki zaradcze.

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

Maksymalne działanie produktu leczniczego Silamil występuje najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

Silamil zawiera laktozę, 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 leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi o własnościach cholinolitycznych może spowodować nasilenie działania leczniczego i wystąpienie działań niepożądanych. Należy zachować około tygodniową przerwę między odstawieniem produktu leczniczego Silamil, a podjęciem leczenia innym produktem leczniczym o działaniu cholinolitycznym. Jednoczesne stosowanie agonistów receptorów cholinergicznych może skutkować osłabieniem działania leczniczego solifenacyny.

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

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że solifenacyna w stężeniach terapeutycznych nie hamuje aktywności izoenzymów CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna zmieniała klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez te enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (200 mg/dobę), silnego inhibitora CYP3A4, powodowało dwukrotne zwiększenie AUC solifenacyny, zaś po podaniu ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę zwiększenie to było trzykrotne. Dlatego największa dawka produktu leczniczego Silamil stosowanego jednocześnie z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (tj. rytonawir, nelfinawir, itraconazol) w dawkach leczniczych, 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 ani wpływu substratów o większym powinowactwie do CYP3A4 na ekspozycję na solifenacynę. Ponieważ solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4, możliwe są jej interakcje farmakokinetyczne z innymi substratami CYP3A4 o większym powinowactwie (np. werapamil, diltiazem) oraz z induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina).

Wpływ solifenacyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej solifenacyny bursztynianu ze złożonymi doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol w skojarzeniu z lewonorgestrem).

Warfaryna

Stosowanie solifenacyny bursztynianu nie zmieniało farmakokinetyki *R*-warfaryny i *S*-warfaryny ani ich wpływu na czas protrombinowy.

Digoksyna

Stosowanie solifenacyny bursztynianu nie wpływało na farmakokinetykę digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania solifenacyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, rozwój zarodka i (lub) płodu albo przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie 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 matki, powodując u noworodków myszy zależne od dawki zaburzenia prawidłowego rozwoju (patrz punkt 5.3). Z tego powodu produktu leczniczego Silamil nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Solifenacyna, tak jak inne produkty lecznicze o działaniu cholinolitycznym, może powodować zaburzenia widzenia, rzadziej senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8), dlatego może niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na skutek farmakologicznego działania solifenacyny, produkt leczniczy Silamil może powodować działania niepożądane wynikające z jego działania cholinolitycznego, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Ich częstość jest zależna od dawki.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym solifenacyny była suchość w jamie ustnej, występująca u 11% pacjentów przyjmujących solifenacynę w dawce 5 mg raz na dobę, u 22% pacjentów przyjmujących 10 mg raz na dobę i u 4% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie tego działania niepożądanego było na ogół niewielkie i tylko sporadycznie było przyczyną przerwania leczenia. Zasadniczo współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia była bardzo dobra (około 99%), a około 90% pacjentów otrzymujących solifenacynę 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 immunologicz nego						Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszenie apetytu* Hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					Omamy* Dezorien- tacja*	Majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego			Senność Zaburzenia smaku	Zawroty głowy* Ból głowy*		
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Zespół suchego oka			Jaskra*
Zaburzenia serca						Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> * Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogra- mie* 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	Niedroż- ność okrężnicy Zakłino- wanie stolca Wymioty *		Niedrożność jelit* Uczucie dyskomfortu w jamie brzuszej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby* Nieprawidłowe wyniki badań* czynności wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd* Wysypka *	Rumień wielo- posta-	Złuszczające zapalenie skóry*

					ciowy* Pok- rzywka* Obrzęk naczynio- rucho- wy*	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej						Osłabienie mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzyma- nie 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 teoretycznie może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych wynikających z działania cholinolitycznego solifenacyny. 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 razie przedawkowania solifenacyny bursztynianu należy zastosować węgiel aktywny. Płukanie żołądka jest skuteczne, jeśli zostanie wykonane w ciągu 1 godziny, lecz nie należy prowokować wymiotów.

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

- ciężkie ośrodkowe objawy cholinolityczne, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: zastosować fizostygminę lub karbachol.
- drgawki lub nadmierne pobudzenie: zastosować benzodiazepiny.
- niewydolność oddechowa: zastosować sztuczną wentylację.
- tachykardia: zastosować produkty lecznicze o działaniu beta-adrenolitycznym.
- zatrzymanie moczu: zastosować cewnikowanie pęcherza.
- rozszerzenie źrenic: zastosować krople do oczu z pilokarpiną i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Podobnie jak w wypadku przedawkowania innych produktów leczniczych o działaniu przeciwmuskarynowym, należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT (tj. hipokaliemia, bradykardia i jednocześnie podawanie produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QT) i 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, spazmolityki. Kod ATC: G04BD08

Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego.

Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne cholinergiczne włókna nerwowe. Acetylcholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza poprzez receptory muskarynowe, głównie podtypu M₃. Farmakologiczne badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M₃ receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że jest ona wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych o małym lub żadnym powinowactwie wobec innych badanych receptorów i kanałów jonowych.

Działania farmakodynamiczne

Leczenie solifenacyną w dawkach dobowych 5 mg i 10 mg oceniano u mężczyzn i kobiet z nadreaktywnym pęcherzem w kilku randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.

Jak przedstawiono w poniższej tabeli, solifenacyna w dawce 5 mg i 10 mg powodowała w porównaniu z placebo statystycznie znaczącą poprawę w odniesieniu do pierwotnych i drugorzędowych punktów końcowych. Skuteczność leczenia stwierdzano po upływie tygodnia od jego rozpoczęcia i działanie to stabilizowało się w okresie 12 tygodni. W długotrwałym otwartym badaniu wykazano, że skuteczność produktu leczniczego utrzymuje się przez co najmniej 12 miesięcy. Spośród pacjentów z nietrzymaniem moczu przed rozpoczęciem leczenia, po 12 tygodniach epizody nietrzymania moczu całkowicie ustąpiły u około 50% pacjentów, zaś u 35% pacjentów częstość oddawania moczu zmniejszyła się do mniej niż 8 mikcji na dobę. Leczenie objawów nadreaktywnego pęcherza wpływało również korzystnie na kilka parametrów jakości życia (QoL), 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) witalność.

Wyniki (łącznie dane) czterech kontrolowanych badań III fazy, 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/24h				
Średnia wartość wyjściowa	11,9	12,1	11,9	12,1
Średnie zmniejszenie wobec wartości wyjściowej	1,4 (12%) 1138	2,3 (19%) 552	2,7 (23%) 1158	1,9 (16%) 250

% zmiany wobec wartości wyjściowej n 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 wobec wartości wyjściowej	2,0	2,9	3,4	2,1
% zmiany wobec wartości wyjściowej	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
wartość p*		<0,001	<0,001	0,031
Liczba epizodów nietrzymania moczu/24 h				
Średnia wartość wyjściowa	2,9	2,6	2,9	2,3
Średnie zmniejszenie wobec wartości wyjściowej	1,1	1,5	1,8	1,1
% zmiany wobec wartości wyjściowej	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
wartość p*		<0,001	<0,001	0,009
Liczba epizodów nykturii/24 h				
Średnia wartość wyjściowa	1,8	2,0	1,8	1,9
Średnie zmniejszenie wobec wartości wyjściowej	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmiany wobec wartości wyjściowej	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
wartość p*		0,025	<0,001	0,199
Objętość moczu na mikcję				
Średnia wartość wyjściowa	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Średnie zmniejszenie wobec wartości wyjściowej	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% zmiany wobec wartości wyjściowej	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
wartość p*		<0,001	<0,001	<0,001
Liczba wkładek/24 h				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnie zmniejszenie wobec wartości wyjściowej	0,8	1,3	1,3	1,0
% zmiany wobec 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 o mocy 10 mg i placebo. W 2 z tych 4 badań stosowano również solifenacynę o mocy 5 mg, a w jednym z badań tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę.

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

* Wartość p w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Solifenacyna przyjęta w postaci tabletek uzyskuje maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po 3 do 8 godzin. Wartość t_{max} jest niezależna od dawki. Wartości C_{max} oraz pola pod krzywą (AUC) zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 5 mg do 40 mg. Całkowita biodostępność wynosi około 90%.

Spżycie posiłku nie wpływa na wartości C_{max} ani AUC solifenacyny.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 l. Solifenacyna jest w znacznym stopniu (około 98%) związana z białkami osocza, głównie z kwasną alfa-1-glikoproteiną.

Metabolizm

Solifenacyna podlega znacznemu metabolizmowi w wątrobie, głównie z udziałem układu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Istnieją również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w przemianach solifenacyny. Klirens układowy solifenacyny wynosi około 9,5 l/godzinę, okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45 do 68 godzin. Po podaniu doustnym w osoczu wyodrębniono, oprócz samej solifenacyny, jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacyna) oraz trzy metabolity nieczynne farmakologicznie (N-glukuronid, N-tlenek i 4R-hydroksy-N-tlenek solifenacyny).

Eliminacja

Po 26 dniach od podania znakowanej radioizotopem ^{14}C solifenacyny w pojedynczej dawce 10 mg, około 70% radioaktywności wykryto w moczu, a 23% w kale. Około 11% radioaktywności w moczu pochodziło z niezmienionej substancji czynnej, około 18% z N-tlenku, 9% z 4R-hydroksy-N-tlenku, a 8% z czynnego metabolitu 4R-hydroksy metabolitu (czynny metabolit).

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka solifenacyny jest liniowa w zakresie dawek leczniczych.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania 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 końcowy okres półtrwania był u osób starszych dłuższy o około 20%. Te umiarkowane różnice uznano za nieistotne klinicznie.

Nie ustalono farmakokinetyki solifenacyny u dzieci i młodzieży.

Płeć

Farmakokinetyka solifenacyny nie zależy od płci.

Rasa

Farmakokinetyka solifenacyny nie zależy od rasy.

Zaburzenia czynności nerek

Wartości AUC i $C_{\max}$ solifenacyny u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie różniły się znacząco od wartości stwierdzanych u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) ekspozycja na solifenacynę była znacznie większa niż w grupie kontrolnej, ze zwiększeniem $C_{\max}$ o około 30%, AUC o ponad 100%, a $t_{1/2}$ o ponad 60%. Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między klirensem kreatyniny i klirensem solifenacyny.

Nie badano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Childa-Pugha) wartość $C_{\max}$ nie ulegała zmianie, wartość AUC zwiększała się o 60% i ulegał podwojeniu $t_{1/2}$. 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 stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na płodność, rozwój zarodka i płodu, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego myszy podawanie solifenacyny karmiącym samicom powodowało istotne klinicznie, zależne od dawki zmniejszenie liczby żywych urodzeń, zmniejszenie masy urodzeniowej i wolniejszy rozwój fizyczny potomstwa. U młodych myszy podawanie od 10. lub od 21. dnia po urodzeniu solifenacyny w dawkach wywołujących działanie farmakologiczne powodowało zależne od dawki zwiększenie śmiertelności bez uprzednich objawów klinicznych. W obu grupach śmiertelność była większa niż u dorosłych myszy. U młodych myszy, które otrzymywały solifenacynę od 10. dnia po urodzeniu, stężenie produktu leczniczego w osoczu było większe niż u dorosłych myszy, zaś u tych, którym podawano solifenacynę 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

Hypromeloza 2910 (5 mPA·s)

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry White YS-1-7040 (Hypromeloza 2910, Makrogol 6000, Tytanu dwutlenek (E 171), Talk Żelaza tlenek żółty (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania

Tabletki dostępne są w:

blistrach jednodawkowych z folii PVC/PVDC/Aluminium powleczonej lakierem termicznym na wewnętrznej stronie w tekturowym pudełku.

Butelka HDPE

Opakowanie zawiera butelkę z białego, nieprzezroczystego HDPE o pojemności 40 ml z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi.

Wielkość opakowań zawierających blistry:

30, 50, 90 lub 100 tabletek powlekanych

Wielkość opakowań zawierających butelkę:

30, 50, 90 lub 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25720

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.01.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.08.2024 r.