

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Solifenacin Stada, 5 mg, tabletki powlekane  
Solifenacin Stada, 10 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Solifenacin Stada, 5 mg:

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

### Solifenacin Stada, 10 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 7,5 mg solifenacyny.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Solifenacin Stada, 5 mg zawiera 107,5 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana produktu leczniczego Solifenacin Stada, 10 mg zawiera 102,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Każda tabletki o mocy 5 mg to okrągła dwuwypukła tabletki powlekana średnicy 8 mm koloru jasnożółtego.

Każda tabletki o mocy 10 mg to okrągła dwuwypukła tabletki powlekana średnicy 8 mm koloru jasnorożowego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Solifenacin Stada wskazany jest u osób dorosłych w leczeniu objawowym nietrzymania moczu w wyniku naglącego parcia i (lub) zwiększonej częstotliwości oddawania moczu oraz zwiększonego parcia na mocz, jak w przypadku 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 potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U osób z niewydolnością nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny  $> 30$  ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki leku. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) i nie przekraczać dawki 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z umiarkowaną

niewydolnością wątroby (punktacja w skali Childa-Pugha 7 do 9) i nie przekraczać dawki 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

#### *Silne inhibitory cytochromu P450 3A4*

Maksymalna dawka produktu leczniczego Solifenacin Stada powinna być ograniczona do 5 mg w przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, np. rytonawiru, nelfinawiru, itrakonazolu (patrz punkt 4.5).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności solifenacyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego produktu leczniczego Solifenacin Stada nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Solifenacin Stada należy przyjmować doustnie, połykać w całości i popijać. Produkt leczniczy można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Solifenacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zatrzymaniem moczu, ciężkimi schorzeniami przewodu pokarmowego (w tym toksycznym rozdęciem okrężnicy), miastenią, jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia tych schorzeń.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci poddawani hemodializom (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek lub umiarkowaną niewydolnością wątroby w trakcie leczenia silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Solifenacin Stada należy wykluczyć inne przyczyny częstego oddawania moczu (niewydolność serca lub chorobę nerek). W przypadku zakażenia układu moczowego należy wdrożyć odpowiednią antybiotykoterapię.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Solifenacin Stada:

- u pacjentów z klinicznie istotnym zwężeniem ujścia pęcherza moczowego, zagrażającym zatrzymaniem moczu;
- u pacjentów z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- u pacjentów, u których występuje ryzyko spowolnienia perystaltyki;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min; patrz punkty 4.2 i 5.2), przy czym dawki produktu leczniczego u tych pacjentów nie powinny przekraczać 5 mg;
- u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (punktacja w skali Childa-Pugha 7 do 9; patrz punkty 4.2 i 5.2), przy czym dawki produktu leczniczego u tych pacjentów nie powinny przekraczać 5 mg;
- u pacjentów jednocześnie stosujących silne inhibitory cytochromu CYP3A4, np. ketokonazol (patrz punkty 4.2 i 4.5);
- u pacjentów z przepukliną rozworu przełykowego, refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze (takie jak bisfosfoniany), które mogą powodować lub zaostrzać zapalenie przełyku;
- u pacjentów z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej występujący zespół długiego odstępu QT i hipokaliemia stwierdzano przypadki wydłużenia odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*.

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u pacjentów z neurogeną przyczyną nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

U niektórych pacjentów leczonych solifenacyną bursztynianem opisywano obrzęk naczynioruchowy z obturacją dróg oddechowych. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić solifenacyną bursztynian i podjąć odpowiednie leczenie i (lub) działania.

U niektórych pacjentów leczonych solifenacyną bursztynianem opisywano reakcje anafilaktyczne. U pacjentów, u których wystąpią reakcje anafilaktyczne należy odstawić solifenacyną bursztynian i podjąć odpowiednie leczenie i (lub) działania.

Maksymalny efekt stosowania produktu leczniczego Solifenacin Stada można ustalić najwcześniej po 4 tygodniach jego stosowania.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi o właściwościach antycholinergicznym może spowodować silniejszy skutek terapeutyczny i bardziej nasilone działania niepożądane. Przed rozpoczęciem terapii innym lekiem antycholinergicznym należy zachować odstęp około jednego tygodnia po odstawieniu produktu leczniczego Solifenacin Stada. Działanie terapeutyczne solifenacyną może być ograniczone w przypadku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergicznym.

Solifenacyna może ograniczać działanie produktów leczniczych, które pobudzają perystaltykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid i cisapryd.

##### Interakcje farmakokinetyczne

Badania *in vitro* wykazały, że w stężeniach terapeutycznych solifenacyna nie hamuje cytochromów CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4 pochodzących z mikrosomów komórek ludzkiej wątroby. Dlatego zmiana klirensu produktów leczniczych metabolizowanych przez enzymy z tej grupy pod wpływem solifenacyną jest mało prawdopodobna.

##### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyną

Solifenacyna metabolizowana jest przez cytochrom CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (200 mg na dobę), silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, powodowało dwukrotny wzrost wartości AUC solifenacyną, natomiast ketokonazol w dawce 400 mg na dobę powodował trzykrotny wzrost tej wartości. Maksymalna dawka produktu leczniczego Solifenacin Stada powinna być ograniczona do 5 mg w przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, np. rytonawiru, nelfinawiru, itraconazolu (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne leczenie solifenacyną i silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4 jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.

Nie badano wpływu indukcji enzymów na farmakokinetykę solifenacyną i jej metabolitów ani wpływu substratów cytochromu CYP3A4 o wyższym powinowactwie na ekspozycję na solifenacyną. Ponieważ solifenacyna metabolizowana jest przez cytochrom CYP3A4, możliwe są interakcje farmakokinetyczne z innymi substratami cytochromu CYP3A4 o wyższym powinowactwie (np. werapamilem, diltiazemem) i produktami leczniczymi indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną).

##### Wpływ solifenacyną na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

###### *Doustne leki antykoncepcyjne*

Nie wykazano interakcji farmakokinetycznych solifenacyną ze złożonymi doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol + lewonorgestrel).

###### *Warfaryna*

Przyjmowanie solifenacyną nie powodowało zmian farmakokinetyki R-warfaryny ani S-warfaryny, ani ich wpływu na czas protrombinowy.

## *Digoksyna*

Nie wykazano wpływu przyjmowania solifenacyny na farmakokinetykę digoksyny.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę w okresie przyjmowania solifenacyny. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni szkodliwy wpływ tego produktu leczniczego na płodność, rozwój zarodka/płodu czy poród (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Przepisując produkt leczniczy kobietom w ciąży należy zachować ostrożność.

#### Karmienie piersią

Nie są dostępne żadne dane dotyczące wydzielania solifenacyny do mleka kobiecego. U myszy stwierdzono, że solifenacyna i/lub jej metabolity przenikają do mleka matek karmiących i niekorzystnie, w sposób zależny od dawki, wpływają na rozwój mysich noworodków (patrz punkt 5.3). Dlatego należy unikać stosowania solifenacyny w okresie karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne leki antycholinergiczne, może powodować nieostre widzenie oraz, niezbyt często, senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8), może ona mieć negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### A. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne solifenacyna może powodować działania niepożądane o charakterze cholinolitycznym, (zwykle) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Częstość występowania działań niepożądanych o charakterze cholinolitycznym jest zależna od dawki. Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną podczas leczenia solifenacyną była suchość w jamie ustnej. Występowała ona u 11% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg raz dziennie, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg raz dziennie i u 4% pacjentów przyjmujących placebo. Suchość w jamie ustnej zwykle charakteryzowała się nasileniem łagodnym i tylko w nielicznych przypadkach prowadziła do przerywania leczenia. Ogólnie poziom przestrzegania zasad przyjmowania tego produktu leczniczego był bardzo wysoki (około 99%), przy czym około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło pełen 12-tygodniowy okres leczenia w ramach badania.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

<b>Częstość</b>	<b>Bardzo często ≥ 1/10</b>	<b>Często ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥ 1/1 000 do &lt; 1/100</b>	<b>Rzadko ≥ 1/10 000 do &lt; 1/1 000</b>	<b>Bardzo rzadko &lt; 1/10,000</b>	<b>Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych</b>						
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>			Zakażenie układu moczowego, Zapalenie pęcherza moczowego			
<i>Zaburzenia układu immunologiczne go</i>						Reakcja anafilaktyczna *
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>						Zmniejszony apetyt*, Hiperkaliemia *
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					Omamy*, Stan splątania*	Majaczenie*
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			Senność Zaburzenia smaku	Zawroty głowy*, Ból głowy*		
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie	Suchość oczu			Jaskra*
<i>Zaburzenia serca</i>						Częstoskurcz komorowy ( <i>torsades de pointes</i> )*, Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiog ramie*, Migotanie przedsionków *, Kołatanie serca*, Tachykardia*
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			Suchość nosa			Dysfonia*
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, Nudności, Niestrawność, Bóle brzucha,	Choroba refluksowa przelyku, Suchość w gardle,	Upośledzenie drożności jelita grubego, Kamienie kałowe, Wymioty*		Niedrożność jelit*, Dyskomfort w obrębie jamy brzuszej*
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>						Zaburzenia czynności wątroby*, Nieprawidłow e wyniki testów czynności wątroby*

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			Suchość skóry	Świąd*, Wysypka*	Rumień wielopostaciowy*, Pokrzywka*, Obrzęk naczyńioruchowy*	Złuszczające zapalenie skóry*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>						Oslabienie mięśni*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu		Zaburzenia czynności nerek*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			Zmęczenie, Obrzęk obwodowy			

\* obserwowane po wprowadzeniu leku 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Przedawkowanie solifenacyny bursztynianu może potencjalnie spowodować ciężkie działania cholinolityczne. Najwyższa dawka solifenacyny bursztynianu przypadkowo podana jednemu pacjentowi wyniosła 280 mg w okresie 5 godzin. Spowodowała ona zmiany stanu psychicznego pacjenta nie wymagające hospitalizacji.

##### Leczenie

W przypadku przedawkowania solifenacyny bursztynianu należy podać pacjentowi węgiel aktywowany. Przydatne jest płukanie żołądka, pod warunkiem, że zostanie przeprowadzone w ciągu 1 godziny, ale nie należy wywoływać wymiotów.

Jak w przypadku innych leków antycholinergicznycy, objawy można leczyć następująco:

- Ciężkie skutki działania cholinolitycznego na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak omamy lub wyraźne pobudzenie, należy leczyć fizostyginą lub karbacholem.
- Drgawki lub wyraźne pobudzenie należy leczyć benzodiazepinami.
- Niewydolność oddechową należy leczyć sztuczną wentylacją.
- Tachykardię należy leczyć betablokerami.
- W przypadku zatrzymania moczu należy wykonać cewnikowanie pęcherza moczowego.
- Rozszerzenie źrenic należy leczyć kroplami do oczu z pilokarpiną i/lub należy umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwmuskarynowych, w przypadku przedawkowania szczególną uwagę należy poświęcić pacjentom z rozpoznanym ryzykiem wydłużenia odstępu QT (tj. pacjentom z hipokaliemią, bradykardią i pacjentom, którzy jednocześnie przyjmują

produkty lecznicze o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT) i niektórymi schorzeniami serca (tj. niedokrwieniem mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu serca, zastoinową niewydolnością serca).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne; leki stosowane w przypadku częstego oddawania moczu i nietrzymania moczu

Kod ATC: G04BD08.

#### Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym swoistym antagonistą receptora cholinergicznego.

Pęcherz moczowy jest unerwiony przez parasympatyczne nerwy cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza za pośrednictwem receptorów muskarynowych, głównie podtypu M3. Badania farmakologiczne *in vitro* i *in vivo* wykazały, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M3 receptorów muskarynowych. Ponadto wykazano, że solifenacyna jest swoistym antagonistą receptorów muskarynowych, charakteryzując się jednocześnie niskim powinowactwem lub brakiem powinowactwa do różnych innych badanych receptorów i kanałów jonowych.

#### Działanie farmakodynamiczne

Leczenie solifenacyną w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę badano w szeregu randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem mężczyzn i kobiet z nadreaktywnym pęcherzem moczowym.

Jak widać w poniższej tabeli, solifenacyna zarówno w dawce 5 mg jak i 10 mg powodowała statystycznie znamienne poprawę zarówno pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Skuteczność działania produktu leczniczego obserwowano w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a ulegała ona stabilizacji w okresie 12 tygodni. Długoterminowe badanie prowadzone metodą próby otwartej wykazało, że skuteczność leczenia utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy.

U około 50% pacjentów cierpiących na nietrzymanie moczu przed leczeniem po 12 tygodniach leczenia epizody nietrzymania moczu nie występowały, a ponadto 35% pacjentów osiągnęło częstość mikcji poniżej 8 dziennie. Leczenie objawów pęcherza nadreaktywnego wywarło także korzystny wpływ na szereg parametrów oceny jakości życia, takich jak postrzeganie ogólnego stanu zdrowia, wpływ nietrzymania moczu, ograniczenia pełnionych ról, ograniczenia towarzyskie, emocje, nasilenie objawów, miary nasilenia objawów oraz jakości snu i witalności.

#### Wyniki (dane łączne) czterech kontrolowanych badań fazy III oceniających leczenie trwające 12 tygodni

	Placebo	Solifenacyna 5 mg na dobę	Solifenacyna 10 mg na dobę	Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę
<b>Liczba mikcji na dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	11,9	12,1	11,9	12,1
Średnie obniżenie względem wartości wyjściowej	1,4	2,3	2,7	1,9
% zmiany względem wartości wyjściowej	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1 138	552	1 158	250
Wartość p*		< 0,001	< 0,001	0,004
<b>Liczba epizodów naglącego parcia na mocz na dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	6,3	5,9	6,2	5,4

Średnie obniżenie względem wartości wyjściowej	2,0	2,9	3,4	2,1
% zmiany względem wartości wyjściowej	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1 124	548	1 151	250
Wartość p*		< 0,001	< 0,001	0,031



<b>Liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	2,9	2,6	2,9	2,3
Średnie obniżenie 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
<b>Liczba epizodów nykturii na dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	1,8	2,0	1,8	1,9
Średnie obniżenie względem wartości wyjściowej	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmiany względem wartości wyjściowej	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1 005	494	1 035	232
Wartość p*		0,025	< 0,001	0,199
<b>Objętość pojedynczej mikcji</b>				
Średnia wartość wyjściowa	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Średni wzrost względem wartości wyjściowej	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% zmiany względem wartości wyjściowej	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1 135	552	1 156	250
Wartość p*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Liczba podpasek (wkładek) na dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnie obniżenie 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 stosowano solifenacynę w postaci tabletek powlekanych o mocy 10 mg i placebo. W dwóch spośród tych 4 badań stosowano także solifenacynę w postaci tabletek powlekanych o mocy 5 mg, a jedno z badań obejmowało także tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę.

Nie wszystkie parametry i grupy lecznicze oceniano w każdym poszczególnym badaniu. Dlatego podane liczby pacjentów mogą się różnić w zależności od parametru i grupy leczniczej.

\* Wartość p dla porównania parami z placebo

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po przyjęciu tabletek produktu leczniczego Solifenacin Stada solifenacyna osiąga maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) po 3 do 8 godzin. Czas  $t_{max}$  jest niezależny od dawki leku. Wartości  $C_{max}$  i

poła pod krzywą (AUC) rosną proporcjonalnie do dawki w przedziale od 5 do 40 mg. Biodostępność bezwzględna wynosi około 90%. Spożycie posiłku nie wpływa na wartości  $C_{max}$  i AUC dla solifenacyny.

#### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 l. Solifenacyna jest w dużej mierze (w około 98%) związana z białkami osocza, głównie z kwaśną  $\alpha$ 1-glikoproteiną.

#### Metabolizm

Solifenacyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę, głównie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Jednocześnie istnieją alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą się przyczyniać do metabolizmu solifenacyny. Klirens ogólnoustrojowy solifenacyny wynosi około 9,5 l/h, a końcowy okres półtrwania solifenacyny wynosi około 45-68 godzin. Po doustnym podaniu produktu leczniczego, oprócz solifenacyny w osoczu zidentyfikowano jeden metabolit aktywny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacyna) i 3 metabolity nieaktywne (N-glukuronid, N-tlenek i 4R- hydroksy-N-tlenek solifenacyny).

#### Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg solifenacyny znakowanej węglem  $^{14}C$  około 70% radioaktywności wykryto w moczu, a 23% radioaktywności - w kale, w ciągu 26 dni. Za około 11% radioaktywności moczu odpowiada niezmieniona substancja czynna; za 18% - N-tlenek, za 9% - 4R-hydroksy- N-tlenek, a za 8% - 4R-hydroksysolifenacyna (aktywny metabolit).

#### Liniowość/nieliniowość

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka produktu leczniczego ma charakter liniowy.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego w zależności od wieku pacjenta. Badania przeprowadzone w grupie osób w podeszłym wieku wykazały, że ekspozycja na solifenacynę po podaniu solifenacyny bursztynianu (5 mg i 10 mg raz na dobę), wyrażona w postaci AUC, u zdrowych osób w podeszłym wieku (65 - 80 lat) i u zdrowych osób młodych (poniżej 55 roku życia) była podobna. Średnia szybkość absorpcji wyrażona w postaci  $t_{max}$  była nieco niższa u pacjentów w podeszłym wieku, a końcowy okres półtrwania w tej grupie pacjentów był o około 20% dłuższy. Te niewielkie różnice uznano za nieistotne klinicznie.

Nie ustalono parametrów farmakokinetycznych solifenacyny u dzieci i młodzieży.

##### *Płeć*

Płeć pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę solifenacyny.

##### *Rasa*

Rasa pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę solifenacyny.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Wartości AUC i  $C_{max}$  solifenacyny u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek nie różniły się znamienne od wartości stwierdzanych u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ekspozycja na solifenacynę była znamienne większa niż w grupie kontrolnej, przy czym wartość  $C_{max}$  rosła o około 30%, AUC - o ponad 100% a  $t_{1/2}$  o ponad 60%. Zaobserwowano statystycznie znamiennej zależność między klirensiem kreatyniny, a klirensiem solifenacyny.

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego u pacjentów poddawanych hemodializom.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (punktacja w skali Childa-Pugha 7 - 9), wartość  $C_{max}$  nie uległa zmianie, wartość AUC wzrosła o 60%, a wartość  $t_{1/2}$  podwoiła się. Nie badano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawek wielokrotnych, płodności, rozwoju zarodka i płodu, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego nie ujawniły szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniu dotyczącym rozwoju w okresie prenatalnym i postnatalnym, przeprowadzonym na myszach, leczenie solifenacyną prowadzone u samicy w okresie laktacji powodowało zależne od dawki obniżenie odsetka przeżywających osesków, obniżenie masy ciała młodych i wolniejszy rozwój fizyczny, na poziomie istotnym klinicznie. Zależną od dawki zwiększoną umieralność bez poprzedzających objawów klinicznych obserwowano u młodych myszy leczonych od 10. lub 21. dnia po urodzeniu, po podaniu dawek wywierających działanie farmakologiczne, przy czym w obu grupach umieralność była wyższa niż u osobników dorosłych. U młodych myszy leczonych od 10. dnia po urodzeniu ekspozycja w osoczu była wyższa niż u myszy dorosłych. Poczynając od dnia 21. systemowa ekspozycja na produkt leczniczy była porównywalna do ekspozycji stwierdzonej u myszy dorosłych. Znaczenie kliniczne podwyższonej umieralności młodych myszy nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Solifenacin Stada, 5 mg:  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 8000  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

Solifenacin Stada, 10 mg:  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 8000  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie:

Tabletki pakowane są alternatywnie w blistry z folii PVC/Aluminium, PVC/PVDC/Aluminium, OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub perforowane, jednodawkowe blistry z folii PVC/Aluminium. Blistry pakowane są do tekturowych pudełek.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 105, 120, 150, 180 i 200 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Solifenacin Stada, 5 mg, tabletki powlekane: 24177

Solifenacin Stada, 10 mg, tabletki powlekane: 24178

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017.08.02

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.10.2018