

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Belsanor, 5 mg, tabletki powlekane  
Belsanor, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Belsanor, 5 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletkę zawiera 5 mg solifenacyny bursztynianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (105,5 mg).

Belsanor, 10 mg, tabletki powlekane  
Każda tabletkę zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (100,5 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Każda tabletkę powlekana produktu leczniczego Belsanor, 5 mg jest jasnożółta, okrągła, o średnicy około 7,1 mm, obustronnie wypukła, z oznaczeniem „EG” na jednej stronie oraz „1” na drugiej stronie.

Każda tabletkę powlekana produktu leczniczego Belsanor, 10 mg jest jasnoróżowa, okrągła, o średnicy około 7,1 mm, obustronnie wypukła, z oznaczeniem „EG” na jednej stronie oraz „2” na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczku oraz parcia naglącego, 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 potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności solifenacyny u dzieci i dlatego produktu leczniczego Belsanor 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 modyfikacji dawkowania produktu leczniczego. 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. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Child-Pugh) należy zachować ostrożność i nie podawać dawki większej niż 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

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

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

#### Sposób podawania

Tabletki Belsanor należy przyjmować doustnie połykając w całości i popijając płynem. 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.

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

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

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

Belsanor należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza oraz ryzykiem zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- z ryzykiem zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml; 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;
- 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 produkty lecznicze mogące spowodować zapalenie przełyku lub mogące 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.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

U niektórych pacjentów przyjmujących bursztynian solifenacyny obserwowano obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem dróg oddechowych. Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

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

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 Belsanor należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym produktem leczniczym o działaniu cholinolitycznym. Działanie terapeutyczne solifenacyny może zmniejszać się w wyniku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergicznych.

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

### Interakcje farmakokinetyczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że terapeutyczne stężenia solifenacyny nie hamują aktywności CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Z tego względu jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna wpływała na zmianę klirensu produktów leczniczych metabolizowanych przez wymienione enzymy.

### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednocześnie podawany ketokonazol (200 mg/dobę), silny inhibitor CYP3 A4, 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 CYP3 A4 (np. rytonawiru, nelfawiru,

itakonazolu) w dawkach terapeutycznych, największa stosowana jednocześnie 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, 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 środki antykoncepcyjne*

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych tego związku ze złożonymi, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi połączenie 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 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 leczniczego kobietom w ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania solifenacyny do mleka matki. W badaniach wykonywanych na myszach stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka matki, powodując zależne od dawki zaburzenia prawidłowego rozwoju noworodków (patrz punkt 5.3). Z tego względu należy unikać stosowania produktu leczniczego Belsanor podczas karmienia piersią.

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

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne produkty lecznicze o działaniu cholinolitycznym, może powodować niewyraźne widzenie oraz niezbyt często senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane), to ten produkt leczniczy może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, Belsanor może powodować cholinolityczne działania niepożądane, (na ogół) o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania cholinolitycznych działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w czasie przyjmowania solifenacyny było uczucie suchości w jamie ustnej. Objaw ten występował 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 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 zestawienia działań niepożądanych

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często ≥1/10</b>	<b>Często ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Niezbyt często ≥1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Rzadko ≥ 1/10000, &lt;1/1000</b>	<b>Bardzo rzadko &lt;1/10,000</b>	<b>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego, Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszone łaknienie*, Hyperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					Omamy*, Splątanie*	Majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego			Senność, Zaburzenia smaku	Zawroty głowy*, Ból głowy*		
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Zespół suchego oka			Jaskra*
Zaburzenia serca						Torsade de Pointes*, Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie*, Migotanie przedsionków*, Kołatanie serca*, Tachykardia*
Zaburzenia układu oddechowego,			Suchość w jamie nosowej			Dysfonia*

klatki piersiowej i śródpiersia						
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 naczyń uchywy*	Złuszczające zapalenie skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Osłabienie 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			

\* obserwowane po wprowadzeniu 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

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Przedawkowanie solifenacyny bursztynianu może teoretycznie powodować ciężkie działania niepożądane wynikające z jej działania cholinolitycznego. 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 produktów leczniczych o działaniu cholinolitycznym objawy można leczyć w następujący sposób:

- Ciężkie, ośrodkowe objawy cholinolityczne, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: należy zastosować fizostyginę 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 odstę 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 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) witalność.

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

	<b>Placebo</b>	<b>Solifenacyna 5 mg raz na dobę</b>	<b>Solifenacyna 10 mg raz na dobę</b>	<b>Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę</b>
<b>Liczba mikcji /dobę</b>				
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
<b>Liczba incydentów parcia nagłego /dobę</b>				
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
<b>Liczba incydentów nietrzymania moczu /dobę</b>				
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
<b>Liczba incydentów mikturii /dobę</b>				
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
<b>Objętość moczu/jedną mikcję</b>				
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
<b>Liczba podpasek/dobę</b>				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej	0,8	1,3	1,3	1,0
% zmiany względem wartości wyjściowej	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
wartość p*		<0,001	<0,001	0,010

Uwaga: W 4 kluczowych badaniach klinicznych stosowano solifenacynę 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. Z tego względu podana liczba pacjentów może różnić się w odniesieniu do poszczególnych parametrów i leczonych grup.

\* Wartość p w porównaniu do placebo

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Maksymalne 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  $\alpha_1$ -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-hydroksysolifenacyna) i trzy metabolity farmakologicznie nieczynne (N-glukuronid, N-tlenek i 4R-hydroksy-N-tlenek solifenacyny).

### Eliminacja

Po 26 dobach od podania pojedynczej dawki 10 mg solifenacyny znakowanej radioizotopem  $^{14}C$ , około 70% aktywności promieniotwórczej wykryto w moczu, zaś 23% w kale. Około 11% aktywności promieniotwórczej w moczu pochodziło z substancji czynnej w postaci niezmienionej; około 18% pochodziło z N-tlenku, 9% z 4R-hydroksy-N-tlenku i 8% z 4R-hydroksy metabolitu (czynny metabolit).

### Liniowość lub nieliniowość

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

## Inne szczególne populacje

### *Osoby 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 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  $\leq 30$  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.

### *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 przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na rozrodczość, wpływu na rozwój zarodka i płodu, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania 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 zwolnienie rozwoju fizycznego potomstwa. U młodych myszy, którym podawano od 10. lub 21. dnia po urodzeniu dawki wywierające działanie farmakologiczne zaobserwowano zależną od dawki zwiększoną śmiertelność bez objawów poprzedzających. 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**

**Belsanor, 5 mg, tabletki powlekane***Rdzeń tabletki*

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza 3 cps  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki*

Hypromeloza 5 cP  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 6000  
Żelaza tlenek żółty (E172)

**Belsanor, 10 mg, tabletki powlekane***Rdzeń tabletki*

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza 3 cps  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki*

Hypromeloza 5 cP  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 6000  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane pakowane są w blistry PVC/Aluminium lub blistry PVC/PVDC/Aluminium  
Blistry pakowane są w pudełko tekturowe.

*Wielkości opakowań:* 30 lub 100 tabletek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

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

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
05-825 Grodzisk Mazowiecki

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

Belsanor, 5 mg, tabletki powlekane:

Belsanor, 10 mg, tabletki powlekane:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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