

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoSoli, 5 mg, tabletki powlekane

ApoSoli, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ApoSoli, 5 mg, tabletki powlekane:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna (117, 52 mg).

ApoSoli, 10 mg, tabletki powlekane:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna (112,52 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

ApoSoli 5 mg: jasno żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana i z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „S 5” po drugiej stronie.

ApoSoli 10 mg: jasno różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana i z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie oraz „S 10” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym 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 ApoSoli 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, nelfinawir, itrakonazol, maksymalna dawka produktu leczniczego ApoSoli nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Tabletki ApoSoli 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 ApoSoli należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca lub choroba nerek). W przypadku zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Produkt leczniczy ApoSoli 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/min; patrz punkty 4.2 i 5.2);

- u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Child-Pugh; patrz punkty 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- 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.

Wydłużenie odstępu QT

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego nie zostały dotąd ustalone.

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 ApoSoli występuje najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o własnościach cholinolitycznych może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego ApoSoli 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 cholinergicznym.

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

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że terapeutyczne stężenia solifenacyny nie hamują aktywności CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. 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 na dobę), silny inhibitor CYP3A4, dwukrotnie zwiększał AUC solifenacyny, zaś ketokonazol w dawce 400 mg na dobę, powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Z tego względu podczas podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, nelfinawiru, itrakonazolu) 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 bursztynianu solifenacyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego, toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Dostępne badania dotyczące farmakodynamiki i toksyczności u zwierząt wykazały przenikanie bursztynianu solifenacyny i (lub) jej metabolitów do mleka matki.

W badaniach wykonywanych na myszach stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka matki (szczegółowe informacje patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków, nowonarodzonych dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy wstrzymać się od stosowania produktu leczniczego ApoSoli, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia kobiety.

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, produkt leczniczy ApoSoli 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 leczenia. Generalnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%) i około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło badanie trwające 12 tygodni.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem solifenacyny bursztynianem

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100, <1/10	Niezbyt często ≥1/1000, <1/100	Rzadko ≥ 1/10000, <1/1000	Bardzo rzadko <1/10,000	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego, Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia układu Immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszone łaknienie*, 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, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość w jamie nosowej			Dysfonia*
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, Nudności, Niestrawność, Ból brzucha	Refluks żołądkowo-przłykowy, suchość w gardle	Niedrożność okrężnicy, Zaklinowanie stolca, Wymioty*		Niedrożność jelita*, Dyskomfort w jamie brzusznej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby*, Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd*, Wysypka*	Rumień wielopostaciowy*, Pokrzywka*, Obrzęk naczynioruchowy*	Złuszczające zapalenie skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Oslabienie mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu		Zaburzenia czynności nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie, Obrzęki obwodowe			

* 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:

Departament 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie bursztynianu solifenacyny 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, niewymagających hospitalizacji pacjenta.

Leczenie

W przypadku przedawkowania bursztynianu solifenacyny 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 fizostygminy lub karbachol.
- Drgawki lub nadmierne pobudzenie: należy zastosować benzodiazepiny.
- Niewydolność oddechowa: należy zastosować sztuczną wentylację.
- Tachykardia: należy zastosować produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne.
- Zatrzymanie moczu: należy zastosować cewnikowanie pęcherza.
- Rozszerzenie źrenic: należy zastosować pilokarpinę w kroplach i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Podobnie jak w przypadku przedawkowania innych produktów leczniczych o działaniu antymuskarynowym, należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT (tj. hipokaliemia, bradykardia oraz na jednoczesne podawanie produktów leczniczych mogących wydłużać odstęp QT) oraz pacjentów z istotnymi, współistniejącymi chorobami serca (tj. niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, Leki stosowane w częstomoczu i nietrzymaniu moczu.
Kod ATC: G04BD08

Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy unerwiony jest przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M3. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M3 receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.

Właściwości farmakodynamiczne

Leczenie bursztynianem solifenacyny 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 bursztynianu solifenacyny powodowała statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do pierwszorzędowych 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

	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

Uwaga: W 4 kluczowych badaniach klinicznych stosowano bursztynian solifenacyny w dawce 10 mg i placebo.

W 2 spośród tych 4 badań stosowano również bursztynian solifenacyny 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 kwasną $\alpha 1$ -glikoproteina.

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.

Dzieci i młodzież

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 pola pod krzywą 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.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Child-Pugh) wartość C_{max} nie ulegała zmianie, pole pod krzywą 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 z badań nieklinicznych, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na rozrodczość, wpływu na rozwój zarodka i płodu 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

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna

Kroskarmeloza sodowa

Hydroksypropylceluloza

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

ApoSoli, 5 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 8000

Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

ApoSoli, 10 mg, tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 8000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z Aluminium i przezroczystej folii PVC, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 30, 90, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ApoSoli, 5 mg, tabletki powlekane: 24179

ApoSoli, 10 mg, tabletki powlekane: 24180

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.08.2017

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

03.2018