

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afenix, 5 mg, tabletki powlekane  
Afenix, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Afenix, 5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka zawiera 5 mg solifenacyny bursztynianu (*Solifenacini succinas*), co odpowiada 3,77 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletka zawiera 56,8 mg laktozy jednowodnej.

Afenix, 10 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu (*Solifenacini succinas*), co odpowiada 7,54 mg solifenacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletka zawiera 113,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Afenix, 5 mg, tabletki powlekane: jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana.

Afenix, 10 mg, tabletki powlekane: różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana.

### 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*

Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały dotychczas określone. Dlatego nie należy stosować solifenacyny bursztynianu 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 dawki. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) należy zachować ostrożność podczas leczenia i nie stosować dawki 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 dawki. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w skali Childa-Pugha) należy zachować ostrożność podczas leczenia 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 Afenix nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

#### Sposób podawania

Tabletki Afenix 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 nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- z zatrzymaniem moczu, ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit (m.in. toksyczne rozdęcie okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia tych chorób;
- poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2);
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2);
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

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

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

Produkt leczniczy Afenix 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  $\leq 30$  ml; patrz punkt 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 skali Childa-Pugha; patrz punkt 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej, niż 5 mg;
- jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.2 i 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących produkty lecznicze, mogące spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie, jak bisfosfoniany);
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

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

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

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

U niektórych pacjentów leczonych solifenacyny bursztynianem obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne należy przerwać stosowanie solifenacyny bursztynianu i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) środki zaradcze.

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

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

##### Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o właściwościach cholinolitycznych może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania solifenacyny 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 cholinergiczych.

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 CYP3A4, dwukrotnie zwiększał AUC solifenacyny, zaś ketokonazol w dawce 400 mg/dobę powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Z tego względu podczas podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, 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**

*Złożone doustne środki antykoncepcyjne*

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych ze złożonymi, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol + lewonorgestrel).

#### *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 i (lub) 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 produktu leczniczego Afenix nie należy stosować u karmiących matek.

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, produkt leczniczy Afenix może powodować działania niepożądane o charakterze cholinolitycznym, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania działań niepożądanych o charakterze cholinolitycznym 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 solifenacyny bursztynianu raz na dobę, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg raz na dobę i u 4% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej było na ogół niewielkie i jedynie sporadycznie było przyczyną przerwania terapii. Generalnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%) i około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego			

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						reakcje anafilaktyczne*
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						zmniejszenie apetytu*, hiperkaliemia*
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					omamy*, splątanie*	majaczenie*
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			senność, zaburzenia smaku	zawroty głowy*, ból głowy*		
<b>Zaburzenia oka</b>		niewyraźne widzenie	zespół suchego oka			jaskra*
<b>Zaburzenia serca</b>						<i>torsade de pointes</i> *, wydłużenie odstępu QT w EKG*, migotanie przedsionków*, kołatanie serca*, tachykardia*
<b>Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia</b>			suchość w jamie nosowej			dysfonia*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	suchość w jamie ustnej	zaparcia, nudności, niestrawność, bóle brzucha	refluks żołądkowo-przłykowy, suchość w gardle	niedrożność okrężnicy, zaklinowanie stolca, wymioty*		niedrożność jelit*, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej*
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>						zaburzenia czynności wątroby*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*,
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			suchość skóry	świąd*, wysypka*	rumień wielopostaciowy*, pokrzywka*, obrzęk naczynioruchowy*	złuszczone zapalenie skóry*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						osłabienie mięśni*
<b>Zaburzenia</b>			trudności w	zatrzymanie		zaburzenia czynności

<b>nerek i dróg moczowych</b>			oddawaniu moczu	moczu		nerek*
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie solifenacyny bursztynianu może teoretycznie powodować ciężkie działania cholinolityczne. Największą dawką solifenacyny bursztynianu przypadkowo podaną temu samemu pacjentowi było 280 mg w ciągu 5 godzin, co spowodowało wystąpienie zmian stanu psychicznego, niewymagających hospitalizacji pacjenta.

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 cholinolitycznych produktów leczniczych 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 oddechu: zastosować sztuczną wentylację;
- tachykardia: zastosować produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne;
- zatrzymanie moczu: zastosować cewnikowanie pęcherza;
- rozszerzenie źrenic: zastosować pilokarpinę w kroplach i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające rozkurczowo na drogi moczowe, kod ATC: G04BD08

### Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego.

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

### Działanie farmakodynamiczne

Leczenie solifenacyny bursztynianem w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badań klinicznych, z udziałem mężczyzn i kobiet z pęcherzem nadreaktywnym.

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

*Wyniki (zsumowane) 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
<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 naglącego/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 nykturii/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 mikcji</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 podpasiek/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 solifenacyny bursztynian 10 mg i placebo. W 2 spośród tych 4 badań stosowano również solifenacyny bursztynian 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

### Charakterystyka ogólna

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie solifenacyny w osoczu ( $C_{max}$ ) po przyjęciu tabletek zawierających solifenacyny bursztynian 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 w przybliżeniu 90%.

Przyjmowanie posiłków nie wpływa na wartości  $C_{max}$  i AUC solifenacyny.



### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 l. Solifenacyna w znacznym stopniu (około 98%) wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z kwaśną  $\alpha_1$ -glikoproteinę.

### Metabolizm

Solifenacyna w większości jest metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim przez układ cytochromu P<sub>450</sub> 3A4 (CYP3A4). Istnieją również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w przemianach solifenacyny. Klirens układowy solifenacyny wynosi około 9,5 l na godzinę, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45 – 68 godzin. Po podaniu doustnym produktu leczniczego wyodrębniono w osoczu jeden metabolit czynny farmakologicznie (4*R*-hydroksysolifenacyna) i trzy metabolity farmakologicznie nieczynne (*N*-glukuronid, *N*-tlenek i 4*R*-hydroksy-*N*-tlenek solifenacyny).

### Wydalanie

Po 26 dobach od podania pojedynczej dawki 10 mg solifenacyny znakowanej radioizotopem <sup>14</sup>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 4*R*-hydroksy-*N*-tlenku i 8% z 4*R*-hydroksymetabolitu (czynny metabolit).

### Zależność od dawki

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

## **Charakterystyka w szczególnych grupach pacjentów**

### Wiek

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 klirensem kreatyniny i klirensem solifenacyny.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Childa-Pugha) wartość  $C_{max}$  nie ulegała zmianie, AUC zwiększała się o 60%, zaś  $t_{1/2}$  wydłużał się dwukrotnie. Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego

wpływu na rozród i rozwój potomstwa oraz toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Podczas prenatalnych i pourodzeniowych badań wykonywanych na myszach stwierdzono, że podawanie solifenacyny karmiącym samicom powodowało zależne od dawki, istotne klinicznie zmniejszenie liczby żywych urodzeń, zmniejszenie masy urodzeniowej i zwolnienie rozwoju fizycznego potomstwa. U młodych myszy, którym od 10. lub od 21. dnia po urodzeniu podawano dawki wywołujące działanie farmakologiczne, występowało, zależne od dawki, zwiększenie śmiertelności bez uprzednich objawów klinicznych; w obydwu grupach śmiertelność była większa niż u dorosłych myszy. U młodych myszy leczonych od 10. dnia po urodzeniu, ekspozycja w osoczu była większa niż u dorosłych myszy; od 21. dnia po urodzeniu, ogólnoustrojowa ekspozycja była porównywalna z ekspozycją u dorosłych myszy. Kliniczne następstwa zwiększonej śmiertelności u młodych myszy nie są znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Tabletki powlekane 5 mg:**

##### Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana

Laktoza jednowodna

Sodu stearylofumarat

##### Otoczka tabletki:

Hypromeloza (6 mPas)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Laktoza jednowodna

Makrogol (WM 3350)

Triacetyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

#### **Tabletki powlekane 10 mg:**

##### Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana

Laktoza jednowodna

Sodu stearylofumarat

##### Otoczka tabletki:

Hypromeloza (6 mPas)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Laktoza jednowodna

Makrogol (WM 3350)

Triacetyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 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**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

5 mg: 24326

10 mg: 24327

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.10.2017 r.

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