

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nifelox, 5 mg, tabletki powlekane  
Nifelox, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Nifelox, 5 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg solifenacyny bursztynianu (*Solifenacini succinas*), co odpowiada 3,8 mg solifenacyny.

#### Nifelox, 10 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg solifenacyny bursztynianu (*Solifenacini succinas*), co odpowiada 7,5 mg solifenacyny.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

Tabletka Nifelox, 5 mg zawiera 109 mg laktozy jednowodnej.

Tabletka Nifelox, 10 mg zawiera 104 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

#### Tabletki powlekane Nifelox 5 mg:

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze jasnożółtym, o średnicy ok. 7,5 mm, z wytłoczonym napisem „390” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

#### Tabletki powlekane Nifelox 10 mg:

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze jasnorożowym, o średnicy ok. 7,5 mm, z wytłoczonym napisem „391” na jednej stronie i gładkie na 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.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nifelox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i dlatego produktu Nifelox nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 30 ml/min) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania leku. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq$  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 wg skali 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, itrakonazol, maksymalna dawka Nifelox nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

## Sposób podawania

### Podanie doustne

Tabletki Nifelox należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Lek 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 żołądkowo-jelitowymi (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 Nifelox należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca, choroby nerek). W razie zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Nifelox 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/min; 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 wg skali Child-Pugh; 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, refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących leki 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 stosowania leku u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego nie zostały dotąd ustalone.

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

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

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

Maksymalne działanie produktu Nifelox 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 Nifelox należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym lekiem 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 leków 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, nelfawiru, itrakonazolu) w dawkach terapeutycznych, największa stosowana jednocześnie dawka Nifelox 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 leki antykoncepcyjne*

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi, doustnymi lekami 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

Brak 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 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 Nifelox nie należy stosować u karmiących matek.

##### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu solifenacyny na płodność u ludzi.

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

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne leki cholinolityczne, może powodować niewyraźne widzenie, zaś rzadziej senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane), produkt może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Solifenacyna może powodować cholinolityczne działania niepożądane, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania cholinolitycznych działań niepożądanych jest zależna od dawki. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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)	Nie znana (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						Zmniejszony apetyt* Hiperkaliemia*
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-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 testów czynności wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd* Wysypka*	Rumień wielopostaciowy* Pokrzywka* Obrzęk naczyńioruchowy*	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.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

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, 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 leków cholinolitycznych objawy można leczyć w następujący sposób:

- ciężkie, ośrodkowe objawy cholinolityczne, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: zastosować fizostygminę lub karbachol;
- drgawki lub nadmierne pobudzenie: zastosować benzodiazepiny;
- niewydolność oddechowa: zastosować sztuczną wentylację;
- tachykardia: zastosować leki 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 leków antymuskarynowych, należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, bradykardia, jednoczesne podawanie leków 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 urologiczne, spazmolityki, kod ATC: G04B D08.

#### 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 M<sub>3</sub>. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach in vitro i in vivo wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M<sub>3</sub> 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 pierwszo- 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 produktu 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) 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
<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 n	(12%) 1138	(19%) 552	(23%) 1158	(16%) 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 n	(32%) 1124	(49%) 548	(55%) 1151	(39%) 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 n	(38%) 781	(58%) 314	(62%) 778	(48%) 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 n	(22%) 1005	(30%) 494	(33%) 1035	(26%) 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 n	(5%) 1135	(21%) 552	(26%) 1156	(16%) 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 n	(27%) 238	(46%) 236	(48%) 242	(37%) 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 tabletek produktu Nifelox 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 alfa-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 na godzinę, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45 – 68 godzin. Po podaniu doustnym leku wyodrębniono w osoczu jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacyna) i trzy metabolity nieczynne farmakologicznie (N-glukuronid, N- tlenek i 4R-hydroksy-N-tlenek solifenacyny).

### Wydalenie

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 niezmięnionej; około 18% pochodziło z N-tlenku, 9% z 4R-hydroksy-N-tlenku i 8% z 4R- hydroksy metabolitu (czynny metabolit).

### Liniowość lub nielineowość

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

### Charakterystyka grup pacjentów

#### Wiek

Dostosowanie dawki leku w zależności od wieku pacjenta nie jest konieczne. Wyniki badań prowadzonych u osób w podeszłym wieku wykazały, że ekspozycja na solifenacynę (wyrażona jako AUC) po podaniu solifenacyny bursztynianu (5 mg i 10 mg raz na dobę) była podobna u zdrowych osób w podeszłym wieku (65 – 80 lat) i u zdrowych osób młodszych (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 wg skali Child- Pugh) 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 przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na rozrodczość, wpływu na rozwój zarodka i płodu, genotoksyczności, 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 wagi 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**

#### **Nifelox, 5 mg**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza 6 mPa·s  
Magnezu stearynian

#### *Skład otoczki tabletki:*

Hypromeloza  
Makrogol 8000  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

#### **Nifelox, 10 mg**

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza 6 mPa·s  
Magnezu stearynian

*Skład otoczki tabletki:*

Hypromeloza  
Makrogol 8000  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

## **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 są pakowane w blistry PVC/PVDC/Aluminium. Blistry są pakowane w tekturowe pudełka.

Wielkości opakowań: 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Synoptis Pharma Sp. z o.o.  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

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

Nifelox, 5 mg:

Nifelox, 10 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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