

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asolfena, 5 mg, tabletki powlekane  
Asolfena, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Asolfena, 5 mg, tabletki powlekane

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

#### Asolfena, 10 mg, tabletki powlekane

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

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

#### Asolfena, 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 137,5 mg laktozy jednowodnej.

#### Asolfena, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 132,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

#### Asolfena, 5 mg, tabletki powlekane

Białe do brązowobiałej, okrągłe, lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi brzegami. Średnica tabletki: 7,5 mm.

#### Asolfena, 10 mg, tabletki powlekane

Białoróżowawe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki powlekane o nierównych brzegach. Średnica tabletki: 7,5 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie nietrzymania moczu i (lub) zwiększonej częstotliwości oddawania moczu oraz parcia naglącego, jak w przypadku pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku*

Zalecana dawka wynosi 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę.

## **Populacje specjalne**

### *Populacja dzieci i młodzieży*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Asolfena u dzieci. Dlatego nie należy stosować leku Asolfena u dzieci.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (punktacja w skali Childa-Pugha od 7 do 9) i nie przekraczać dawki 5 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

### *Silne inhibitory cytochromu P450 3A4*

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

## **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Asolfena należy podawać doustnie, połykając w całości i popijając wodą. Produkt leczniczy Asolfena może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Asolfena:

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

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

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

Obrzęk naczynioruchowy z niedrożnością dróg oddechowych odnotowano u niektórych pacjentów leczonych solifenacyną bursztynianem. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać przyjmowanie solifenacyną bursztynianu i zastosować odpowiednią terapię i (lub) działania.

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

Maksymalny efekt stosowania leku Asolfen można ustalić najwcześniej po 4 tygodniach jego stosowania.

#### *Laktoza*

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

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

### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi o właściwościach antycholinergicznym może spowodować silniejszy skutek terapeutyczny i nasilać działania niepożądane. Przed rozpoczęciem terapii innym lekiem antycholinergicznym należy zachować odstęp około jednego tygodnia po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Asolfena. Działanie terapeutyczne solifenacyną może być ograniczone w przypadku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergicznym. Solifenacyna może obniżyć skuteczność produktów leczniczym, które pobudzają perystaltykę przewodzenia pokarmowego, takich jak metoklopramid i cisapryd.

### Interakcje farmakokinetyczne

Badania *in vitro* wykazały, iż w stężeniach terapeutycznych solifenacyna nie hamuje cytochromów

CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4 pochodzących z mikrosomów komórek ludzkiej wątroby. Z tego względu zmiana klirensu produktów leczniczych metabolizowanych przez enzymy CYP pod wpływem solifenacyny jest mało prawdopodobna.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna metabolizowana jest przez cytochrom CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (200 mg na dobę), silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, powodowało dwukrotny wzrost wartości AUC solifenacyny, podczas gdy ketokonazol w dawce 400 mg na dobę powodował trzykrotny wzrost tej wartości. Maksymalna dawka produktu leczniczego Asolfena powinna być ograniczona do 5 mg w przypadku jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. rytonawiru, nelfinawiru, itraconazolu) (patrz punkt 4.2). Jednoczesne leczenie solifenacyną i silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4 jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.

Wpływ indukcji enzymów na farmakokinetykę solifenacyny i jej metabolitów ani wpływ substratów cytochromu CYP3A4 o wyższym powinowactwie na ekspozycję na solifenacynę nie był badany. Ponieważ solifenacyna metabolizowana jest przez cytochrom CYP3A4, możliwe są interakcje farmakokinetyczne z innymi substratami cytochromu CYP3A4 o wyższym powinowactwie (np. werapamilem, diltiazemem) i induktorami cytochromu CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną).

#### Wpływ solifenacyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Doustne leki antykoncepcyjne*

Przyjęcie Asolfeny nie spowodowało wystąpienia interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol + lewonorgestrel).

##### *Warfaryna*

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

##### *Digoksyna*

Nie wykazano wpływu przyjmowania leku Asolfena na farmakokinetykę digoksyny.

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

### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących kobiet, które zaszły w ciążę w okresie przyjmowania solifenacyny. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni szkodliwy wpływ tego produktu leczniczego na płodność, rozwój zarodka/płodu czy poród (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania tego leku kobietom ciężarnym.

### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących wydzielania solifenacyny do mleka kobiecego. U myszy stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka matek karmiących i niekorzystnie, w zależności od dawki, hamują rozwój mysich noworodków (patrz punkt 5.3). Dlatego należy unikać stosowania leku Asolfena w okresie karmienia piersią.

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

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na działanie farmakologiczne solifenacyny, Asolfena może powodować działania niepożądane antycholinergiczne, (zwykle) o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania działań niepożądanych antycholinergicznych jest zależna od dawki.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym podczas leczenia solifenacyną była suchość w jamie ustnej. Występowała ona u 11% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg raz dziennie, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg na dobę i u 4% pacjentów przyjmujących placebo. Suchość w jamie ustnej zwykle charakteryzowała się nasileniem łagodnym i tylko w nielicznych przypadkach prowadziła do przerywania leczenia. Ogólnie poziom przestrzegania zasad przyjmowania tego produktu leczniczego był bardzo wysoki (około 99%), przy czym około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło pełen 12-tygodniowy okres leczenia w ramach badania.

##### Tabelaryczne przedstawienie działań niepożądanych

Częstotliwości są określone jako:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze			Zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszony apetyt Hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					halucynacje*, Stan splątania*	Majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego			Senność, zaburzenia smaku	Zawroty głowy*, Ból głowy*		

Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Suchość oczu			Jaskra*
Zaburzenia serca						Częstoskurcz komorowy ( <i>torsades de pointes</i> )*, Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie* Migotanie przedsionków* Kołatanie serca* Tachykardia*
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość nosa			Dysfonia*
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, nudności, niestrawność, bóle brzucha	Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, suchość gardła	Niedrożność okrężnicy, kamienie kałowe, wymioty*		Niedrożność jelit* Dyskomfort w jamie brzusznej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby* Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd*, wysypka*,	Rumień wielopostaciowy*, pokrzywka*, obrzęk naczyńioruchowy*	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, obrzęk obwodowy			

\*obserwowano 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

Fax: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Przedawkowanie solifenacyny bursztynianu może potencjalnie skutkować ciężkimi działaniami antycholinergicznymi. Najwyższa dawka solifenacyny bursztynianu przypadkowo podana jednemu pacjentowi wyniosła 280 mg w okresie 5 godzin. Spowodowała ona zmiany stanu psychicznego, które nie wymagały hospitalizacji.

##### Leczenie

W przypadku przedawkowania solifenacyny bursztynianu pacjent powinien być leczony węglem aktywowanym. Przydatne jest płukanie żołądka, pod warunkiem, że zostanie przeprowadzone w ciągu 1 godziny, ale nie należy wywoływać wymiotów.

Jak w przypadku innych leków antycholinergicznymi, objawy można leczyć w następujący sposób:

- Ciężkie skutki działania antycholinergiczne, takie jak halucynacje lub wyraźne pobudzenie: leczenie fizostyginą lub karbacholem.
- Drgawki lub wyraźne pobudzenie: leczenie benzodiazepinami.
- Niewydolność oddechowa: leczenie sztuczną wentylacją.
- Tachykardia: leczenie beta-blokerami.
- Zatrzymanie moczu: leczenie cewnikowaniem.
- Rozszerzenie źrenic: należy leczyć kroplami do oczu z pilokarpiną i (lub) należy umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwmuskarynowych, w przypadku przedawkowania szczególną uwagę należy poświęcić pacjentom z rozpoznaniem ryzykiem wydłużenia odstępu QT (tj. pacjentom z hipokaliemią, bradykardią i pacjentom, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT) i niektórymi schorzeniami serca (tj. niedokrwieniem mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu serca, zastoinową niewydolnością serca).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, spazmolityki, kod ATC: G04BD08

#### Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym swoistym antagonistą receptora cholinergicznego.

Pęcherz moczowy jest unerwiony przez parasympatyczne nerwy cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza za pośrednictwem receptorów muskarynowych, głównie podtypu M3. Badania farmakologiczne *in vitro* i *in vivo* wykazały, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M3 receptorów muskarynowych. Ponadto wykazano, że

solifenacyna jest swoistym antagonistą receptorów muskarynowych, charakteryzując się jednocześnie niskim powinowactwem lub brakiem powinowactwa do różnych innych badanych receptorów i kanałów jonowych.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Jak widać w poniższej tabeli, solifenacyna zarówno w dawce 5 mg jak i 10 mg powodowała statystycznie znamienne poprawę zarówno pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Skuteczność działania produktu leczniczego obserwowano w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a ulegała ona stabilizacji w okresie 12 tygodni. Długoterminowe badanie prowadzone metodą próby otwartej wykazało, że skuteczność leczenia utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy. U około 50% pacjentów cierpiących na nietrzymanie moczu przed leczeniem po 12 tygodniach leczenia epizody nietrzymania moczu nie występowały, a ponadto 35% pacjentów osiągnęło częstość mikcji niższą niż 8 dziennie. Leczenie objawów pęcherza nadreaktywnego wywarło także korzystny wpływ na szereg parametrów oceny jakości życia, takich jak postrzeganie ogólnego stanu zdrowia, wpływ nietrzymania moczu, ograniczenia pełnionych ról, ograniczenia towarzyskie, emocje, nasilenie objawów, miary nasilenia objawów oraz jakości snu i witalności.

*Wyniki (dane łączne) czterech kontrolowanych badań fazy III oceniających leczenie trwające w okresie 12 tygodni*

	Placebo	Solifenacyny bursztynian 5 mg na dobę	Solifenacyny bursztynian 10 mg na dobę	Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę
<b>Liczba mikcji/24 h</b>				
Średnia wartość wyjściowa	11,9	12,1	11,9	12,1
Średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej	1,4	2,3	2,7	1,9
% zmiany względem wartości	12%	19%	23%	16%
n	1138	552	1158	250
Wartość p*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Liczba epizodów naglącego parcia na mocz/24 h</b>				
Średnia wartość wyjściowa	6,3	5,9	6,2	5,4
Średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej	2,0	2,9	3,4	2,1
% zmiany względem wartości	32%	49%	55%	39%
n	1124	548	1151	250
Wartość p*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Liczba epizodów nietrzymania moczu/24 h</b>				
Średnia wartość wyjściowa	2,9	2,6	2,9	2,3
Średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej	1,1	1,5	1,8	1,1
% zmiany względem wartości	38%	58%	62%	48%
n	781	314	778	157
Wartość p*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Liczba epizodów nykturii/24 h</b>				
Średnia wartość wyjściowa	1,8	2,0	1,8	1,9



Średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmiany względem wartości	22%	30%	33%	26%
n	1005	494	1035	232
Wartość p*		0,025	<0,001	0,199
<b>Objętość moczu/mikcja</b>				
Średnia wartość wyjściowa	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% zmiany względem wartości	5%	21%	26%	16%
n	1135	552	1156	250
Wartość p*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Liczba wkładek/24 h</b>				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnia redukcja w stosunku do wartości wyjściowej	0,8	1,3	1,3	1,0
% zmiany względem wartości	27%	46%	48%	37%
n	238	236	242	250
Wartość p*		<0,001	<0,001	0,010

Uwaga: W 4 kluczowych badaniach stosowano solifenacyny bursztynian w postaci tabletek powlekanych o mocy 10 mg i placebo. W dwóch spośród tych 4 badań stosowano także solifenacyny bursztynian w postaci tabletek powlekanych o mocy 5 mg, a jedno z badań obejmowało także tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę.

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

\* Wartość p dla porównania parami z placebo

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po przyjęciu tabletek solifenacyny bursztynian osiąga maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) po 3 do 8 godzin. Czas  $t_{max}$  jest niezależny od dawki leku. Wartości  $C_{max}$  i pola pod krzywą (AUC) zwiększają się proporcjonalnie do dawki w przedziale od 5 do 40 mg. Całkowita biodostępność wynosi około 90%. Spożycie posiłku nie wpływa na wartości  $C_{max}$  i AUC dla solifenacyny.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 L. Solifenacyna jest w dużym stopniu (w około 98%) związana z białkami osocza, głównie z kwaśną  $\alpha$ 1-glikoproteinę.

### Metabolizm

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

## Eliminacja

Po jednorazowym podaniu 10 mg solifenacyny znakowanej węglem  $^{14}\text{C}$  około 70% radioaktywności wykryto w moczu, a 23% radioaktywności - w kale, w ciągu 26 dni. Około 11% radioaktywności w moczu jest odzyskiwane w postaci niezmienionej substancji czynnej; około 18% jako N-tlenek, 9% jako 4R-hydroksy- N-tlenek i 8% jako 4R-hydroksysolifenacyna (aktywny metabolit).

## Liniowość/nieliniowość

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka produktu leczniczego ma charakter liniowy.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Nie ustalono parametrów farmakokinetycznych solifenacyny u dzieci i młodzieży.

### *Płeć*

Płeć pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę solifenacyny.

### *Rasa*

Rasa pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę solifenacyny.

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego u pacjentów poddawanych hemodializom.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uzyskane w oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, toksyczność dawek wielokrotnych, płodność, rozwój zarodka i płodu, genotoksyczność i potencjał rakotwórczy nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniu dotyczącym rozwoju w okresie prenatalnym i postnatalnym, przeprowadzonym na myszach, leczenie solifenacyną prowadzone u samicy podczas laktacji spowodowało zależne od dawki obniżenie odsetka przeżywających młodych, obniżenie ich masy ciała i wolniejszy rozwój fizyczny, na poziomie istotnym klinicznie. Zależną od dawki zwiększoną śmiertelność bez wcześniejszych objawów klinicznych obserwowano u młodych myszy leczonych od 10. lub 21. dnia po urodzeniu, po podaniu

dawk wywierających działanie farmakologiczne, przy czym w obu grupach umieralność była wyższa niż u osobników dorosłych. U młodych myszy leczonych od 10. dnia po urodzeniu ekspozycja w osoczu była wyższa niż u myszy dorosłych. Od dnia 21. systemowa ekspozycja na produkt leczniczy była porównywalna do ekspozycji stwierdzanej u myszy dorosłych. Znaczenie kliniczne podwyższonej umieralności młodych myszy nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Powidon K25

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 mPa s

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triacetyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkach 10 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### Pojemnik HDPE po pierwszym otwarciu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 12 miesięcy.

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

Produkt nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

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

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym opakowaniu:  
10, 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych w opakowaniu

Pojemnik z HDPE, z zamknięciem z PP:  
250 tabletek powlekanych w opakowaniu

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

24569, 24570

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

21.02.2018

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

27.10.2020