

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adablok, 5 mg, tabletki powlekane

Adablok, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

laktoza jednowodna

Adablok 5 mg - 109,0 mg

Adablok 10 mg - 104,0 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane 5 mg: okrągła, jasno-żółta tabletki o długości około 8 mm, z wytłoczonym symbolem „390” na jednej stronie.

Tabletki powlekane 10 mg: okrągła, jasno-różowa tabletki o długości około 8 mm, z wytłoczonym symbolem „391” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Adablok jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowym 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 produktu Adabloku dzieci, dlatego produktu Adablok 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 zmiany dawkowania. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy zachować ostrożność i nie podawać 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 zmiany 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 z ketokonazolem lub silnymi inhibitorami CYP3A4 w dawkach terapeutycznych, takimi jak rytonawir, nelfawir, itraconazol, maksymalna dawka Adablok nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Tabletki Adablok 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 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.
- Pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci poddawani hemodializie (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, otrzymujący jednocześnie silne inhibitory CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Adablok należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca, choroby nerek). W razie zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Adablok należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu;

- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- u których występuje ryzyko 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 wg skali Child-Pugh; patrz punkty 4.2 i 5.2); u tych pacjentów nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- stosujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkty 4.2 i 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego, refluksem żołądkowo-przełykowym i(lub) stosujących jednocześnie 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*.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności leku u pacjentów z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogenego.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy- galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

U niektórych pacjentów otrzymujących bursztynian solifenacyny zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowy. Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

U niektórych pacjentów otrzymujących bursztynian solifenacyny zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznej. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

Maksymalne działanie produktu Adablok 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 stosowania produktu Adablok 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 solifenacyna w stężeniu terapeutycznym nie hamuje aktywności CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Z tego względu

jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna wpływała na klirens leków metabolizowanych przez wymienione enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu (200 mg/dobę), silnego inhibitora CYP3A4, powodowało dwukrotne zwiększenie 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 Adablok 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 przeprowadzono badań dotyczących 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 produktu Adablok nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol + lewonorgestrel).

Warfaryna

Podczas stosowania produktu Adablok nie stwierdzono zmian farmakokinetyki *R*-warfaryny i *S*-warfaryny ani ich wpływu na czas protrombinowy.

Digoksyna

Stosowanie produktu Adablok nie wpływało na farmakokinetykę digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania solifenacyny u kobiet w okresie 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

Brak danych dotyczących przenikania solifenacyny do mleka ludzkiego. W badaniach 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 Adablok nie należy stosować podczas karmienia piersią.

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

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, Adablock 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 produktu Adablock 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 produktem Adablock 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 o Zapalenie pęcherza moczowego o			
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszony apetyt* Hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					Omamy* Splątanie	Majaczenie*

Zaburzenia układu nerwowego			Senność Zaburzenia smaku	Zawrotyg łowy* Ból głowy*	ie*
Zaburzenia oka		Niewyra żnewidz enie	Zespół suchego oka		Jaskra*
Zaburzenia serca					Torsade de Pointes* Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogr a- mie* Migotanie przedsiionków* Kołatanie serca* Tachykardia* Dysfonia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość w jamie nosowej		
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia Nudność i Niestraw ność Ból brzucha	Refluks żołądkowo - przelykow y Suchość w gardle	Niedrożn ość okrężnicy Zaklinow a- nie stolca Wymioty *	Niedrożność jelita* Dyskomfort w jamie brzuszej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zaburzenia czynności wątroby* Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchośćsk óry	Świąd* Wysypka *	Rumień wielop osta ciowy* Pokrzy wka* Obrzęk naczyni
					Złuszczająca palenie skóry*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			oru chowy*	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 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, niewymagających 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 odstępn 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: 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 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 produktem Adablok w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u mężczyzn i kobiet z pęcherzem nadreaktywnym.

Jak przedstawiono w poniższej tabeli, zarówno dawka 5 mg jak i dawka 10 mg produktu Adablok 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 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 12tygodni

	Placebo	Solifenacyna 5 mg raz nadobę	Solifenacyna 10 mg raz nadobę	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 solifenacynę w postaci tabletek powlekanych 10 mg i placebo. W 2 spośród tych 4 badań stosowano również solifenacynę w postaci tabletek powlekanych 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 Adablok 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 α_1 -glikoproteiną.

Metabolizm

Solifenacyna w większości jest metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim przez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Istnieją również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w przemianach solifenacyny. Klirens układowy solifenacyny wynosi około 9,5 l 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).

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 grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki leku w zależności od wieku pacjenta nie jest konieczne. Wyniki badań

przebadanych 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 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 przeprowadzono badań dotyczących 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 <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 $t_{1/2}$ ponad 60%. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy klirensiem kreatyniny i klirensiem solifenacyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.2 i 4.3).

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 przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na rozrodczość, wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają 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 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

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza 6 mPa·s
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki 5 mg:

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

Otoczka tabletki 10 mg:

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium oraz Aluminium/Aluminium:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Blistry PVC/Aclar/Aluminium:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie:

Tabletki pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium lub blistry z folii Aluminium/Aluminium, zawierające po 10 tabletek. Blistry umieszcza się w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

10, 30 lub 100 tabletek (nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie).

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

Brak specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NADOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY
TEKSTUCHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**