

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zevesin 5 mg comprimate filmate

Zevesin 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zevesin 5 mg

Fiecare comprimat filmat conține succinat de solifenacină 5 mg, corespunzător la solifenacină 3,8 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 149,05 mg.

Zevesin 10 mg

Fiecare comprimat filmat conține succinat de solifenacină 10 mg, corespunzător la solifenacină 7,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 298,10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Zevesin 5 mg: Comprimate filmate lenticulare, de culoare albă până la gălbuie, cu diametrul de 8,0-8,2 mm.

Zevesin 10 mg: Comprimate filmate lenticulare, de culoare rozalie, cu diametrul de 10,0-10,2 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al incontinenței urinare ca urmare a necesității de urinare urgentă și/sau creșterii frecvenței micțiunilor și necesității de urinare urgentă la pacienți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

*Adulți incluzând vârstnici*

Doza recomandată este de 5 mg succinat de solifenacină o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută la 10 mg succinat de solifenacină o dată pe zi.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea solifenacinei la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Prin urmare, solifenacina nu trebuie utilizată la copii și adolescenți.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei > 30 ml/minut). Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinina ≤ 30 ml/minut) trebuie tratați cu precauție și nu trebuie să li se administreze o doză mai mare de 5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7 până la 9) trebuie tratați cu precauție și nu trebuie să li se administreze o doză mai mare de 5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2)

### *Inhibitori ai izoenzimei 3A4 a citocromului P450*

Doza maximă de succinat de solifenacină trebuie limitată la 5 mg pe zi în cazul administrării concomitente cu ketoconazol sau doze terapeutice din alți inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol (vezi pct. 4.5).

### Mod de administrare

Zevesin trebuie administrat oral și trebuie înghițit întreg cu o cantitate suficientă de lichid. Poate fi administrat cu sau fără alimente.

## **4.3 Contraindicații**

Solifenacina este contraindicată la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- cu retenție urinară, afecțiuni gastro-intestinale severe (incluzând megacolon toxic), miastenia gravis sau glaucom cu unghi închis și la pacienți cu risc pentru aceste afecțiuni.
- care efectuează ședințe de hemodializă (vezi pct. 5.2).
- cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).
- cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată aflați în tratament cu un inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu ketoconazol (vezi pct. 4.5).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Înainte de inițierea tratamentului cu Zevesin trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiență cardiacă sau afecțiuni renale). În cazul prezenței infecției urinare, trebuie inițiat tratamentul antibacterian corespunzător.

Zevesin trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu

- obstrucție subvezicală semnificativă clinic cu risc de retenție urinară.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de peristaltism gastro-intestinal redus.
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/minut; vezi pct. 4.2 și 5.2), iar dozele nu trebuie să depășească 5 mg la acești pacienți.
- insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7 până la 9; vezi pct. 4.2 și 5.2), iar dozele nu trebuie să depășească 5 mg la acești pacienți.
- administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, de exemplu ketoconazol (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- hernie hiatală/reflux gastro-esofagian și/sau pacienți care utilizează concomitent medicamente (precum bifosonați) care pot provoca sau exacerba esofagita.
- neuropatie vegetativă.

Au fost observate prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor la pacienți cu factori de risc, cum sunt sindrom de QT prelungit preexistent și hipopotasemie.

Până în prezent nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea la pacienți cu hiperactivitate a detrusorului de etiologie neurogenă.

La câțiva pacienți în tratament cu succinat de solifenacină s-a raportat apariția angioedemului cu obstrucția căilor respiratorii. Dacă apare angioedem, administrarea succinatului de solifenacină trebuie întreruptă și trebuie să fie aplicate măsurile adecvate și/sau tratamentul adecvat.

La câțiva pacienți în tratament cu succinat de solifenacină s-a raportat apariția reacției anafilactice. La pacienții la care apar reacții anafilactice, administrarea succinatului de solifenacină trebuie întreruptă și trebuie să fie aplicate măsurile adecvate și/sau tratamentul adecvat.

Efectul maxim al Zevesin apare cel mai devreme după 4 săptămâni.

Medicamentul conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Interacțiuni farmacologice

Tratamentul concomitent cu alte medicamente cu proprietăți anticolinergice poate accentua efectele terapeutice și reacțiile adverse. Trebuie să existe un interval de o săptămână între oprirea tratamentului cu Zevesin și începutul tratamentului alte medicamente anticolinergice. Efectul terapeutic al solifenacinei poate fi redus prin administrarea concomitentă de agoniști ai receptorilor colinergici. Solifenacina poate reduce efectul medicamentelor care stimulează peristaltismul tractului gastro-intestinal, precum metoclopramidă și cisapridă.

##### Interacțiuni farmacocinetice

Studiile *in vitro* au demonstrat că la concentrații terapeutice solifenacina nu inhibă izoenzimele microzomale hepatice CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4. Prin urmare, este puțin probabil ca solifenacina să modifice clearance-ul medicamentelor metabolizate de aceste izoenzime CYP.

##### Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii solifenacinei

Solifenacina este metabolizată pe calea izoenzimei CYP3A4. Administrarea simultană de ketoconazol (200 mg/zi), un inhibitor puternic al CYP3A4, a determinat creșterea de 2 ori a ASC a solifenacinei, în timp ce administrarea unei doze de 400 mg/zi ketoconazol a determinat creșterea de 3 ori a ASC a solifenacinei. Prin urmare, doza maximă de Zevesin trebuie limitată la 5 mg în cazul administrării simultane cu ketoconazol sau alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (vezi pct. 4.2) în doze terapeutice.

Tratamentul simultan cu solifenacină și un inhibitor puternic al CYP3A4 este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată.

Nu au fost studiate efectele inducției enzimatică asupra farmacocineticii solifenacinei și a metaboliților săi și nici efectul afinității crescute a substraturilor CYP3A4 asupra expunerii la solifenacină.

Deoarece solifenacina este metabolizată pe calea CYP3A4, sunt posibile interacțiuni farmacocinetice cu alte substraturi cu afinitate mai mare față de CYP3A4 (de exemplu verapamil, diltiazem) și inductori ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină).

##### Efectul solifenacinei asupra farmacocineticii altor medicamente

###### *Contraceptive orale*

Administrarea solifenacinei nu a determinat nicio interacțiune farmacocinetică între solifenacină și contraceptivele orale combinate (etinilestradiol/levonorgestrel).

###### *Warfarină*

Administrarea solifenacinei nu a modificat parametrii farmacocinetici ai R-warfarinei sau S-warfarinei sau efectul acestora asupra timpului de protrombină.

#### Digoxină

Administrarea solifenacinei nu a determinat niciun efect asupra farmacocineticii digoxinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice provenite de la femei care au rămas gravide în timpul tratamentului cu solifenacină. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe asupra fertilității, dezvoltării embrionare/fetale sau parturii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Se impun precauții în cazul prescrierii la gravide.

#### Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind excreția solifenacinei în laptele uman. La șoarece, solifenacina și/sau metaboliții săi au fost excretați în lapte, determinând afectarea ratei de creștere în greutate a puilor nou-născuți dependentă de doză (vezi pct. 5.3). Prin urmare, trebuie evitată utilizarea Zevesin în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele asupra fertilității.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deoarece solifenacina, similar altor anticolinergice, poate determina vedere încețoșată și, mai puțin frecvent, somnolență și fatigabilitate (vezi pct. 4.8), capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată în mod negativ.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinei, Zevesin poate cauza reacții adverse anticolinergice cu severitate (în general) ușoară până la moderată. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cel mai frecvent raportată reacție adversă la solifenacină a fost xerostomia. Acesta a apărut la 11% dintre pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi, la 22% dintre pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi și la 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Severitatea xerostomiei a fost, în general, ușoară și numai ocazional a determinat întreruperea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte ridicată (aproximativ 99%) și aproximativ 90% dintre pacienții tratați cu solifenacină au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

#### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse la medicament în cazul solifenacinei împărțite în două grupe utilizând terminologia MedDRA și în funcție de frecvența lor de apariție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecție de tract urinar Cistită
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică*
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Scăderea apetitului* Hiperpotasemie*
Tulburări psihice	Foarte rare	Halucinații*

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
		Stare de confuzie*
	Cu frecvență necunoscută	Delir*
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Somnolență Disgeuzie
	Rare	Amețeli* Cefalee*
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată
	Mai puțin frecvente	Xerofthalmie
	Cu frecvență necunoscută	Glaucom*
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Torsada vârfurilor* Interval QT prelungit pe electrocardiogramă* Fibrilație atrială* Palpitații* Tahicardie*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Uscăciune a mucoasei nazale
	Cu frecvență necunoscută	Disfonie*
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Xerostomie
	Frecvente	Constipație Greață Dispepsie Durete abdominală
	Mai puțin frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian Uscăciune a mucoasei faringelui
	Rare	Obstrucție la nivelul colonului Impactare fecală Vărsături*
	Cu frecvență necunoscută	Ileus* Disconfort abdominal*
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Afectare hepatică* Anomalii ale testelor funcției hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Xerodermie
	Rare	Prurit* Erupție cutanată tranzitorie*
	Foarte rare	Eritem polimorf* Urticarie* Angioedem*
	Cu frecvență necunoscută	Dermatită exfoliativă*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Slăbiciune musculară*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Dificultăți la micțiune
	Rare	Retenție urinară
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Fatigabilitate Edeme periferice

\* observate după punerea pe piață

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Supradozajul cu succinat de solifenacină poate determina efecte anticolinergice severe. Cea mai mare doză de succinat de solifenacină administrată accidental unui singur pacient a fost de 280 mg într-un interval de 5 ore, determinând modificări ale stării de conștiență care nu au necesitat spitalizare.

### Tratament

În caz de supradozaj cu succinat de solifenacină, pacientului trebuie să i se administreze cărbune activat. Lavajul gastric este util dacă se practică în decurs de o oră de la ingerare, însă nu trebuie indusă emeza.

Similar altor anticolinergice, simptomele pot fi tratate după cum urmează:

- efectele anticolinergice nervos-centrale severe precum halucinații sau excitație intensă: tratate cu fizostigmină sau carbacol.
- convulsiile sau hiperexcitabilitatea: tratate cu benzodiazepine.
- insuficiența respiratorie: tratată prin respirație artificială.
- tahicardia: tratată cu beta-blocante.
- retenția urinară: abordată terapeutic prin cateterizare urinară.
- midriaza: tratată cu pilocarpină picături oftalmice și/sau așezarea pacientului într-o cameră la întuneric.

Similar altor medicamente antimuscarinice, în caz de supradozaj, trebuie acordată atenție deosebită pacienților cu risc cunoscut pentru prelungirea intervalului QT (adică hipokaliemie, bradicardie și administrare concomitentă de medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului QT) și afecțiuni cardiace preexistente relevante (adică ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: urologice, medicamente pentru micțiuni frecvente și incontinență urinară, Codul ATC: G04BD08.

### Mecanism de acțiune

Solifenacina este un antagonist competitiv, specific al receptorilor colinergici.

Vezica urinară este inervată de sistemul nervos parasimpatic colinergic. Acetilcolina contractă mușchiul neted detrusor prin intermediul receptorilor muscarinici dintre care subtipul M<sub>3</sub> este predominant. Studiile farmacologice *in vitro* și *in vivo* indică faptul că solifenacina este un inhibitor competitiv al subtipului M<sub>3</sub> de receptori muscarinici. În plus, solifenacina s-a dovedit a fi un antagonist specific al receptorilor muscarinici prin afinitatea scăzută sau chiar lipsa afinității pentru diverși alți receptori și canale ionice studiate.

### Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu solifenacină în doze zilnice de 5 mg și 10 mg a fost studiat în mai multe studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate, la femei și bărbați cu vezică urinară hiperactivă. După cum reiese din tabelul de mai jos, atât doza de 5 mg, cât și doza de 10 mg solifenacină au produs ameliorarea semnificativă statistic a criteriilor de evaluare finale primar și secundar comparativ cu placebo. Eficacitatea a fost observată după o săptămână de la inițierea tratamentului și s-a stabilizat după o perioadă de 12 săptămâni. Un studiu de lungă durată, deschis, a demonstrat că eficacitatea s-a menținut timp de cel puțin 12 luni. După 12 săptămâni de tratament, aproximativ 50% dintre pacienții cu incontinență urinară înainte de tratament nu au mai prezentat episoade de incontinență și, în plus, la 35% dintre pacienți s-a obținut o frecvență a micțiunilor de sub 8 micțiuni pe zi. Tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive determină, de asemenea, un efect benefic asupra unui număr de indicatori ai calității vieții cum sunt: percepția stării generale de sănătate, impactul incontinenței, limitări ale activității, limitări fizice, limitări sociale, emoții, severitatea simptomelor, măsurarea severității și raportul somn/energie.

*Rezultatele (date cumulate) a 4 studii clinice controlate de fază 3 controlate, cu durata tratamentului de 12 săptămâni*

	<b>Placebo</b>	<b>Solifenacină 5 mg o dată pe zi</b>	<b>Solifenacină 10 mg o dată pe zi</b>	<b>Tolterodină 2 mg de două ori pe zi</b>
<b>Număr de micțiuni/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	11,9	12,1	11,9	12,1
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	1,4	2,3	2,7	1,9
% modificare față de valoarea inițială	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
valoarea p*		< 0,001	< 0,001	0,004
<b>Numărul episoadelor de necesitate urgentă de micționare/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	6,3	5,9	6,2	5,4
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	2,0	2,9	3,4	2,1
% modificare față de valoarea inițială	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
valoarea p*		< 0,001	< 0,001	0,031
<b>Numărul episoadelor de incontinență urinară/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	2,9	2,6	2,9	2,3
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	1,1	1,5	1,8	1,1
% modificare față de valoarea inițială	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
valoarea p*		< 0,001	< 0,001	0,009
<b>Număr de episoade de nicturie/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	1,8	2,0	1,8	1,9
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	0,4	0,6	0,6	0,5
% modificare față de valoarea inițială	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
valoarea p*		0,025	< 0,001	0,199
<b>Volumul eliminat spontan/micțiune</b>				
Valoare medie inițială	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% modificare față de valoarea inițială	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
valoarea p*		< 0,001	< 0,001	< 0,001

<b>Număr de absorbante/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	3,0	2,8	2,7	2,7
Valoarea medie a reducerii față de valoarea inițială	0,8	1,3	1,3	1,0
% modificare față de valoarea inițială	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
valoarea p*		< 0,001	< 0,001	0,010

Notă: În 4 dintre studiile pivot au fost utilizate solifenacină 10 mg și placebo. În 2 dintre cele 4 studii a fost utilizată, de asemenea, solifenacina 5 mg și unul dintre studii a inclus tolterodină 2 mg de două ori pe zi.

Nu au fost evaluați în fiecare studiu în parte toți parametri și grupurile de tratament. Prin urmare, este posibil ca numărul de pacienți listat să prezinte abateri per parametru și grup de tratament.

\*valoarea p pentru comparația pe perechi față de placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea comprimatelor de solifenacină, concentrația plasmatică maximă de solifenacină ( $C_{max}$ ) este atinsă după 3 până la 8 ore.  $T_{max}$  este independent de doză.  $C_{max}$  și aria de sub curbă (ASC) cresc proporțional cu doza în intervalul 5 mg și 40 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 90%. Ingestia de alimente nu influențează  $C_{max}$  și ASC a solifenacinei.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție al solifenacinei după administrare intravenoasă este de aproximativ 600 l. Solifenacina se leagă în proporție mare (aproximativ 98%) de proteinele plasmatică, în principal de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă.

### Metabolizare

Solifenacina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, în principal de izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4). Cu toate acestea, există și căi metabolice alternative, care pot contribui la metabolizarea solifenacinei. Clearance-ul sistemic al solifenacinei este de aproximativ 9,5 l/oră și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al solifenacinei este de 45-68 de ore. După administrare orală, în plus față de solifenacină au fost identificați în plasmă un metabolit farmacologic activ (4R-hidroxisolifenacină) și trei metaboliți inactivi (N-glucuronid, N-oxid și 4R-hidroxi-N-oxid solifenacină).

### Eliminare

După administrarea unei doze unice de 10 mg solifenacină (marcată cu  $^{14}C$ ), aproximativ 70% din radioactivitate a fost detectată în urină și 23% în materiile fecale după 26 de zile. În urină aproximativ 11% din radioactivitate este recuperată ca substanța activă nemodificată; aproximativ 18% ca metabolit N-oxid, 9% ca metabolit 4R-hidroxi-N-oxid și 8% ca metabolit 4R-hidroxi (metabolit activ).

### Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica este lineară în intervalul de doze terapeutice.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă. Studiile la vârstnici au arătat faptul că expunerea la solifenacină, exprimată ca ASC, după administrarea de succinat de solifenacină (5 mg și 10 mg o dată pe zi) a fost similară la subiecții vârstnici sănătoși (65-80 ani) și tineri sănătoși (cu vârsta



mai mică de 55 ani). Rata medie de absorbție exprimată ca  $t_{max}$  a fost ușor mai scăzută la vârstnici, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost cu aproximativ 20% mai lung la subiecții vârstnici. Aceste mici diferențe au fost considerate ne semnificative clinic. Farmacocinetica solifenacinei nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

#### *Sex*

Parametri farmacocinetici ai solifenacinei nu sunt influențați de sex.

#### *Rasă*

Parametri farmacocinetici ai solifenacinei nu sunt influențați de rasă.

#### *Insuficiență renală*

ASC și  $C_{max}$  ale solifenacinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată nu au fost semnificativ diferite de cele observate la voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $\leq 30$  ml/minut) expunerea la solifenacină a fost semnificativ mai mare decât la grupul de control, cu creșteri ale  $C_{max}$  de aproximativ 30%, ale ASC cu mai mult de 100% și ale  $T_{1/2}$  cu mai mult de 60%. A fost observată o relație semnificativă statistic între clearance-ul creatininei și clearance-ul solifenacinei.

Nu au fost studiați parametrii farmacocinetici la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7 până la 9),  $C_{max}$  nu a fost modificat, ASC a crescut cu 60% și  $T_{1/2}$  s-a dublat. Nu au fost studiați parametrii farmacocinetici ai solifenacinei la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, fertilitatea, dezvoltarea embrio-fetală, genotoxicitatea și carcinogenitatea. În studiile efectuate la șoarece privind dezvoltarea pre- și postnatală, administrarea solifenacinei la femele în timpul alăptării a determinat o rată de supraviețuire postpartum mai mică dependentă de doză, greutate scăzută a puilor și încetinirea dezvoltării fizice la concentrații clinice relevante.

La șoarecii tineri tratați cu doze care determină un răspuns farmacologic, începând cu ziua 10 sau 21 de la naștere, s-a observat o mortalitate crescută dependentă de doză și fără antecedente clinice, ambele grupuri având o mortalitate mai mare decât șoarecii adulți. La șoarecii tineri tratați începând cu ziua 10 după naștere, expunerea plasmatică a fost mai mare decât la șoarecii adulți; începând cu ziua 21 postnatală, expunerea sistemică a fost comparabilă cu cea a șoarecilor adulți. Nu se cunosc implicațiile clinice ale mortalității crescute la șoarecii tineri.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Amidon de porumb pregelatinizat

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Stearat de magneziu

#### *Film*

Macrogol 6000

Talc

Hipromeloză

Dioxid de titan

Oxid galben de fer (E 172) - Zevesin 5 mg

Oxid roșu de fer (E 172) - Zevesin 10 mg

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Mărimi de ambalaj: 10, 30, 50, 90 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Praga 10, Dolní Měcholupy 102 37

Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7489/2015/01-02-03-04-05

7490/2015/01-02-03-04-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI**

Data primei autorizări: Aprilie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021