

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Asolfena 5 mg comprimate filmate

Asolfena 10 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**Asolfena 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține succinat de solifenacin 5 mg, corespunzând la solifenacin 3,8 mg.

Asolfena 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține succinat de solifenacin 10 mg, corespunzând la solifenacin 7,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat

Medicament	Cantitate de lactoză monohidrat
Asolfena 5 mg comprimate filmate	137,5 mg
Asolfena 10 mg comprimate filmate	132,5 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Asolfena 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, ușor convexe, cu margini teșite, de culoare albă. Diametrul: 7,5 mm.

Grosime: 2,4 – 4,0 mm

Asolfena 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, ușor convexe, cu margini teșite, de culoare alb-rozalie. Diametrul: 7,5 mm.

Grosime: 2,4 – 4,0 mm.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic al incontinenței urinare și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

**4.2 Doze și mod de administrare**

## **Doze**

### *Adulți, inclusiv vârstnici*

Doza recomandată este de 5 mg succinat de solifenacin o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 10 mg succinat de solifenacin o dată pe zi.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Asolfena la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, Asolfena nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance creatinină >30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență (clearance creatinină ≤30 ml/min) și nu li se va administra o doză mai mare de 5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) vor fi tratați cu precauție și nu li se va administra o doză mai mare de 5 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

### *Inhibitori potenți ai citocromului P450 3A4*

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

## **Mod de administrare**

Asolfena trebuie administrat oral, iar comprimatele trebuie înghițite întregi, cu lichide. Poate fi administrat cu sau fără alimente.

## **4.3 Contraindicații**

- Administrarea solifenacin este contraindicat la pacienții cu retenție urinară, tulburări gastro-intestinale severe (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis sau glaucom cu unghi îngust și pacienți cu risc pentru afecțiunile de mai sus.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Pacienți cărora li se efectuează ședințe de hemodializă (vezi pct. 5.2).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, care urmează tratament cu un inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4, de exemplu ketoconazol (vezi pct.4.5).

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Asolfena, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiență cardiacă sau boală renală). În caz de infecție urinară, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Asolfena se administrează cu precauție la pacienții cu:

- obstrucție subvezicală semnificativă clinic cu risc de retenție urinară.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤30 ml/min; vezi pct. 4.2 și 5.2) iar dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.
- insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de la 7 la 9; vezi pct. 4.2 și 5.2) iar dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți.

- administrare concomitentă a unui inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4, de exemplu ketoconazol (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian și/sau tratament concomitent cu medicamente care pot determina exacerbarea esofagitei (cum sunt bifosonați)
- neuropatie vegetativă autonomă.

Prelungirea intervalului QT și apariția torsadei vârfulilor au fost observate la pacienții cu factori de risc, cum sunt sindromul QT prelungit preexistent și hipopotasemie.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienții cu hiperactivitate a detrusorului de etiologie neurogenă.

La unii pacienți în tratament cu succinat de solifenacin a fost raportat angioedem cu obstrucția căilor respiratorii. În cazul apariției angioedemului, tratamentul cu succinat de solifenacin trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat și/sau trebuie luate măsurile terapeutice necesare.

La unii pacienți în tratament cu succinat de solifenacin a fost raportată o reacție anafilactică. La pacienții la care apar reacții anafilactice, tratamentul cu succinat de solifenacin trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat și/sau trebuie luate măsurile terapeutice necesare.

Efectul maxim al Asolfena poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni de tratament.

#### *Lactoză*

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. Se va alocă un interval de aproximativ o săptămână după întreruperea tratamentului cu Asolfena, înainte de începerea altui tratament anticolinergic. Efectul terapeutic al solifenacinului poate fi redus prin administrarea concomitentă a agoniștilor receptorilor colinergici.

Solifenacinul poate reduce efectul medicamentelor care stimulează motilitatea tractului gastro-intestinal, cum sunt metoclopramida și cisaprida.

### **Interacțiuni farmacocinetice**

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

### **Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii solifenacinului**

Solifenacinul este metabolizat de izoenzima CYP3A4. Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg pe zi), un inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4, a dus la dublarea valorii ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a solifenacinului, în timp ce administrarea de ketoconazol la doza de 400 mg pe zi, a dus la triplarea valorii ASC a solifenacinului. Astfel, doza maximă de Asolfena trebuie redusă la 5 mg, în cazul administrării simultane cu ketoconazol sau a altor inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol) în doze terapeutice (vezi pct. 4.2).

Tratamentul simultan cu solifenacin și un inhibitor potent al izoenzimei CYP3A4 este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată.

Efectele inducției enzimaticice asupra farmacocineticii solifenacinului și a metaboliților săi nu au fost studiate, ca și efectele asupra afinității crescute pentru substratele CYP3A4 în urma expunerii la solifenacin. Deoarece solifenacinul este metabolizat de CYP3A4, există posibilitatea interacțiunilor cu substratele cu afinitate mai mare față de CYP3A4 (de exemplu, verapamil, diltiazem) și inductori ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină).

#### **Efectul solifenacinului asupra farmacocineticii altor medicamente**

##### *Contraceptivele orale*

Administrarea Asolfena nu a demonstrat interacțiuni între solifenacin și contraceptivele orale combinate (etinil estradiol/levonorgestrel).

##### *Warfarina*

Administrarea Asolfena nu a influențat farmacocinetica *R*-warfarinei sau *S*-warfarinei și efectul acestora asupra timpului de protrombină.

##### *Digoxina*

Administrarea Asolfena nu are efect asupra farmacocineticii digoxinei.

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

##### *Sarcină*

Nu există date disponibile cu privire la femeile care au devenit gravide în timpul tratamentului cu solifenacin. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe asupra fertilității, dezvoltării embrionare și fetale sau asupra nașterii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Ca urmare, se recomandă precauție în cazul administrării la gravide.

##### *Alăptare*

La om, nu există date despre eliminarea solifenacinului în laptele matern. La șoareci, solifenacin și/sau metaboliții săi au fost eliminați în lapte, determinând o incapacitate a puilor de a supraviețui dependentă de doză (vezi pct. 5.3). Ca urmare, utilizarea Asolfena trebuie evitată în timpul alăptării.

##### *Fertilitatea*

Nu există date privitoare la fertilitate.

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

Similar altor anticolinergice, solifenacinul poate să determine vedere încețoșată și, mai puțin frecvent, somnolență și fatigabilitate (vezi pct. 4.8. Reacții adverse), influențând negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumat al profilului de siguranță

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, Asolfena poate produce reacții adverse anticolinergice de intensitate (în general) ușoară până la moderată. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată la solifenacin este xerostomia. Aceasta a apărut la 11% dintre pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% dintre pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților la care s-a administrat placebo. Severitatea xerostomiei fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la întreruperea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% dintre pacienții tratați cu solifenacin au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament a studiului.

Lista reacțiilor adverse, în format tabelar

Frecvențele de apariție sunt definite ca:

- 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 determinată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea medDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>			Infecții ale tractului urinar, cistite			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>						reacție anafilactică*
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>						Scădere a apetitului alimentar*, hiperpotasemie*
<b>Tulburări psihice</b>					Halucinații*, stare confuzională*	Delir*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			Somnolență, disgeuzie	Amețeli*, cefalee*		Amețeli*, cefalee*
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încețoșată	Xeroftalmie			Glaucom*
<b>Tulburări cardiace</b>						Torsada vârfurilor*, Prelungirea intervalului QT determinată pe ECG
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Uscăciune a mucoasei nazale			Disfonie*
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Xerostomie	Constipație, greață, dispepsie, durere abdominală	Boală de reflux gastroesofagian, uscăciune a gâtului	Obstrucție a colonului, împănare a materiilor fecale,		Ileus*, disconfort abdominal*

				vărsături *		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>						tulburări hepatice*, teste anormale ale funcției hepatice*
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Xerodermie	Prurit*, erupție cutanată tranzitori e*	Eritem polimorf*, urticarie*, angioedem*	Dermatită exfoliativă*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>						Slăbiciune musculară*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Dificultăți micționale	Retenție urinară		Insuficiență renală*
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			Fatigabilitate, edeme periferice			

\*observate în perioada de după punerea pe piață a medicamentului.

#### 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 solifenacin succinat poate determina, posibil, efecte anticolinergice severe. Cea mai mare doză de succinat de solifenacin utilizată accidental la un pacient a fost de 280 mg într-o perioadă de 5 ore, ceea ce a determinat tulburări ale statusului mintal, care nu au necesitat spitalizare.

### Tratament

În cazul supradozajului cu succinat de solifenacin, pacientul trebuie tratat cu cărbune activat. Lavajul gastric poate fi util în perioada primei ore după supradozaj, dar inducerea vărsăturilor nu trebuie efectuată.

Ca și în cazul altor anticolinergice, simptomele pot fi tratate astfel:

- Efectele anticolinergice severe la nivelul sistemului nervos central, cum sunt halucinații sau excitație intensă, pot fi tratate cu fizostigmină sau carbacol.
- Convulsiile și excitațiile intense: tratament cu benzodiazepine.

- Insuficiența respiratorie: instituirea respirației artificiale.
- Tahicardia: tratament cu beta-blocante.
- Retenția urinară: cateterizare urinară.
- Midriaza: tratament cu pilocarpină picături oculare și/sau amplasarea pacientului în cameră obscură.

Ca și în cazul altor antimuscarinice, în caz de supradozaj, o atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu risc cunoscut de prelungire a intervalului QT (adică hipopotasemie, bradicardie și administrare concomitentă de medicamente cu acțiune cunoscută de prelungire a intervalului QT) și cu boli cardiace preexistente relevante (adică ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate urologice (incl. antispastice), antispastice urinare, codul ATC: G04BD08.

#### Mecanism de acțiune

Solifenacinul este un antagonist competitiv, specific, al receptorilor colinergici.

Vezi urinară este inervată de sistemul nervos parasimpatic colinergic. Acetilcolina contractă mușchiul neted detrusor prin receptorii muscarinici, dintre care subtipul M<sub>3</sub> este predominant implicat. Studiile farmacologice *in vitro* și *in vivo* indică faptul că solifenacinul este un antagonist competitiv al subtipului M<sub>3</sub> de receptori muscarinici. În plus, solifenacinul își demonstrează antagonismul specific față de receptorii muscarinici prin afinitatea deosebit de scăzută sau chiar lipsa afinității pentru diferiți alți receptori și canale ionice testate.

#### Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu succinat de solifenacin în doze zilnice de 5 mg și 10 mg a fost studiat în multiple studii clinice dublu orb, randomizate, controlate, efectuate la bărbați și femei cu vezică hiperactivă.

După cum reiese din tabelul de mai jos, ambele doze, de 5 mg și 10 mg succinat de solifenacin au determinat îmbunătățiri semnificative statistic din punct de vedere al criteriilor de evaluare finale principale și secundare, comparativ cu placebo. Eficacitatea a fost observată din prima săptămână de tratament și s-a stabilizat după 12 săptămâni. Un studiu deschis pe termen lung a demonstrat că eficacitatea s-a menținut timp de cel puțin 12 luni. După 12 săptămâni de tratament, aproximativ 50% dintre pacienții care au prezentat incontinență urinară înainte de tratament nu au mai prezentat episoade de incontinență urinară și, în plus, 35% dintre pacienți au prezentat o frecvență micțională de sub 8 micțiuni pe zi. Evaluarea tratamentului simptomelor vezicii urinare hiperactive rezultă și dintr-o serie de indicatori ai calității vieții, cum sunt: percepția generală a stării de sănătate, impactul incontinenței urinare, limitări ale activității profesionale, limitări fizice, limitări sociale, emoții, severitate a simptomelor, evaluarea severității și raportul somn/energie.

*Rezultatele (date totale) a 4 studii controlate, de fază 3, cu tratament cu durata de 12 săptămâni*

	Placebo	Succinat de solifenacin 5 mg o dată pe zi	Succinat de solifenacin 10 mg o dată pe zi	Tolterodină 2 mg de două ori pe zi
<b>Număr de micțiuni în 24 de 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>Număr episoade de urgență micțională în 24 de 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>Număr episoade de incontinență urinară în 24 de 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 episoade de nicturie în 24 de 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 de urină eliberat per 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 utilizate în 24 de 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 a fost utilizat succinat de solifenacin 10 mg și placebo. În 2 dintre cele 4 studii a fost utilizat, de asemenea, succinat de solifenacin 5 mg, iar în unul dintre studii s-a inclus administrarea de tolterodină 2 mg de două ori pe zi.

Nu au fost evaluați în fiecare studiu individual toți parametrii și grupurile de tratament. Prin urmare, este posibil ca numerele de pacienți prezentate să fie diferite per parametru și grup de tratament.

\* valoarea p pentru comparația pe perechi cu placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Caracteristici generale



### *Absorbție*

După administrarea comprimatelor cu succinat de solifenacin, concentrația plasmatică maximă de solifenacin ( $C_{max}$ ) este atinsă după 3 până la 8 ore.  $t_{max}$  este independent de doză.  $C_{max}$  și aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) cresc proporțional cu doza, în intervalul de doze cuprinse între 5 și 40 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 90%.

Ingestia de alimente nu influențează  $C_{max}$  și ASC ale solifenacinului.

### *Distribuție*

Volumul aparent de distribuție al solifenacinului în urma administrării intravenoase este de aproximativ 600 l. Solifenacinul se leagă în proporție mare (aproximativ 98%) de proteinele plasmaticе, în principal de  $\alpha$ 1-glicoproteina acidă.

### *Metabolizare*

Solifenacinul este metabolizat extensiv în ficat, în principal de citocromul P450 3A4 (CYP3A4). Totuși, există și căi de metabolizare alternative, care pot contribui la metabolizarea solifenacinului. Clearance-ul sistemic al solifenacinului este de aproximativ 9,5 l/oră și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al solifenacinului este de 45-68 ore. După administrarea orală, în afară de solifenacin, au fost identificați în plasmă un metabolit farmacologic activ (4R-hidroxisolifenacin) și trei metaboliți inactivi (N-solifenacin glucuroconjugat, N-oxid solifenacin și 4R-hidroxi-N-oxid solifenacin).

### *Eliminare*

După administrarea dozei unice de 10 mg solifenacin marcat cu  $^{14}C$ , aproximativ 70% din radioactivitate a fost depistată în urină și 23% în materiile fecale, după 26 de zile. În urină, aproximativ 11% din radioactivitate este regăsită sub formă de substanță 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 liniară în intervalul dozelor terapeutice.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Studiile efectuate la vârstnici indică faptul că expunerea la solifenacin, exprimată ca ASC, după administrarea de succinat de solifenacin (5 mg și 10 mg, o dată pe zi) a fost similară la vârstnicii sănătoși (65-80 ani) și tineri sănătoși (sub 55 ani). La vârstnici, viteza medie a absorbției, exprimată ca  $t_{max}$ , a fost ușor redusă, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost cu aproximativ 20% mai lung. Aceste mici diferențe au fost considerate ne semnificative clinic.

Farmacocinetica solifenacinului nu a fost evaluată la copiii și adolescenți.

#### *Sex*

Farmacocinetica solifenacinului nu este influențată de sex.

#### *Rasa*

Farmacocinetica solifenacinului nu este influențată de rasă.

#### *Insuficiență renală*

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

Farmacocinetica la pacienți la care se efectuează ședințe de hemodializă nu a fost încă studiată.

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de la 7 la 9),  $C_{max}$  nu este modificată, ASC este crescută cu 60% iar  $t_{1/2}$  se dublează. Farmacocinetica solifenacinului la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu a fost încă studiată.

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

Datele preclinice bazate pe studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, fertilitate, dezvoltare embrio-fetală, genotoxicitate și potențial carcinogen, nu relevă riscuri speciale pentru om. În studiile de dezvoltare pre- și postnatală efectuate la șoareci, tratamentul cu solifenacin administrat femelei în timpul alăptării a determinat, dependent de doză, o rată de supraviețuire postpartum mai mică, scădere în greutate a puilor și dezvoltare fizică încetinită, la valori ale dozelor relevant clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat

Povidonă K-25

Stearat de magneziu (E470b)

#### Film

*Asolfena 5 mg*

Hipromeloză

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

*Asolfena 10 mg*

Hipromeloză

Talc (E553b)

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

#### Flacon din PEÎD

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului este de 12 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită precauții speciale de păstrare.

#### Flacon din PEÎD:

După prima deschidere:

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PVDC/Al: cutie cu 10, 30, 50, 60, 90 și 100 de comprimate filmate.  
Flacon din PEÎD cu capac din PP: 250 comprimate filmate.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

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

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

8687/2016/01-02-03-04-05-06-07

8688/2016/01-02-03-04-05-06-07

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2011

Data reînnoirii autorizației: Februarie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021