

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

GARDURIN 5 mg plėvele dengtos tabletės
GARDURIN 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

GARDURIN 5 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg solifenacino sukcinato, atitinkančio 3,77 mg solifenacino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: laktozė monohidratas.

Kiekvienoje 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 57,22 mg laktozės monohidrato.

GARDURIN 10 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg solifenacino sukcinato, atitinkančio 7,54 mg solifenacino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: laktozė monohidratas.

Kiekvienoje 10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 144,44 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

GARDURIN 5 mg plėvele dengtos tabletės: šviesiai geltonos, apvalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių skersmuo 5 mm.

GARDURIN 10 mg plėvele dengtos tabletės: rausvos, apvalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių skersmuo 7 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Simptominis šlapimo nelaikymo ir (arba) padažnėjusio ir skubaus šlapinimosi gydymas, kuris gali pasireikšti pacientams, sergantiems hiperaktyvios šlapimo pūslės sindromu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems, įskaitant senyvus pacientus

Rekomenduojama dozė yra 5 mg solifenacino sukcinato vieną kartą per parą. Jeigu reikia dozė galima padidinti iki 10 mg solifenacino sukcinato vieną kartą per parą.

Vaikų populiacija

Solifenacino sukcinato saugumas ir veiksmingumas vaikams dar nenustatytas, todėl solifenacino sukcinato vartoti vaikams draudžiama.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas > 30 ml/min.), dozės keisti nebūtina. Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos

sutrikimas (kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min.), reikia gydyti atsargiai ir jiems vartoti ne daugiau kaip 5 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina. Pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 7 iki 9 balų pagal *Child-Pugh*), gydyti reikia atsargiai ir jiems vartoti ne daugiau kaip 5 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Stiprūs citochromo P450 3A4 inhibitoriai

Vartojant kartu su ketokonazolu ar gydymosiomis kitų stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ritonaviro, nefinaviro, itrakonazolo) dozėmis, turi būti vartojama ne didesnė kaip 5 mg GARDURIN dozė (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimo metodas

GARDURIN tabletes reikia vartoti per burną ir reikia nuryti visą tabletę užsigeriant skysčiu. Ją galima vartoti valgant arba nevalgus..

4.3 Kontraindikacijos

Solifenacinas yra kontraindikuotinas pacientams, kuriems yra šlapimo susilaikymas, sunki virškinimo trakto būklė (įskaitant toksinį gaubtinės žarnos išsiplėtimą), generalizuota miastenija (*myasthenia gravis*) arba uždaro kampo glaukoma ir tokių būklių atsiradimo rizika.

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Hemodializuojamiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).
- Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).
- Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, kai kartu taikomas gydymas stiprių CYP3A4 inhibitoriumi, pvz., ketokonazolu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdant gydymą GARDURIN, reikia nustatyti, ar nėra kitokių dažno šlapinimosi priežasčių (širdies nepakankamumo ar inkstų ligos). Jeigu yra šlapimo takų infekcija, reikia pradėti tinkamą antibakterinį gydymą.

GARDURIN reikia atsargiai vartoti pacientams, jeigu yra:

- Kliniškai reikšminga tekėjimo iš šlapimo pūslės obstrukcija, kelianti šlapimo susilaikymo riziką.
- Obstrukcinis virškinimo trakto sutrikimas.
- Virškinimo trakto peristaltikos susilpnėjimo rizika.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, t. y. kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min. (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Tokiems pacientams negalima vartoti didesnės kaip 5 mg dozės.
- Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 7 iki 9 balų pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Tokiems pacientams negalima vartoti didesnės kaip 5 mg dozės.
- Kartu vartojama stiprių CYP3A4 inhibitorių, pavyzdžiui, ketokonazolo (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).
- Diafragmos stemplės angos išvarža arba gastroezofaginio reflukso liga ir (arba) kartu vartojama vaistinių preparatų (pvz., bisfosfonatų), dėl kurių poveikio gali pasireikšti arba paūmėti ezofagitas.
- Autonominė neuropatija.

Pailgėjusio QT intervalo ir *Torsade de Pointes* pasireiškimo atvejų pastebėta tiems pacientams, kuriems buvo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, anksčiau nustatytas ilgo QT intervalo sindromas ir hipokalemija.

Ar pacientams, kuriems dėl neurogeninių priežasčių pernelyg padidėjęs šlapimo pūslę sutraukiančiojo raumens (detrusoriaus) jautrumas, vaistinių preparatų vartoti saugu ir veiksminga, dar nenustatyta.

Gauta pranešimų apie angioedemos, kartu su kvėpavimo takų obstrukcija, pasireiškimą kai kuriems pacientams, vartojantiems solifenacino sukcinato. Jei pasireiškia angioedema, gydymą solifenacinu reikia nutraukti ir taikyti atitinkamą gydymą ir (arba) imtis atitinkamų priemonių.

Gauta pranešimų apie anafilaksinių reakcijų pasireiškimą pacientams, vartojantiems solifenacino sukcinato. Pasireiškus anafilaksinei reakcijai, gydymas solifenacino sukcinatu turi būti nutrauktas ir taikomas atitinkamas gydymas ir (arba) priemonės.

Didžiausias GARDURIN poveikis gali būti nustatytas ne anksčiau kaip po 4 savaičių.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakologinė sąveika

Vaistinio preparato vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriems būdingos anticholinerginės savybės, gali sustiprėti gydomasis ir nepageidaujamas poveikis. Nutraukus solifenacino vartojimą, kitų anticholinerginių vaistinių preparatų galima pradėti vartoti ne anksčiau, kaip maždaug po vienos savaitės. Gydomąjį solifenacino poveikį gali silpninti kartu su juo vartojami cholinerginių receptorių agonistai.

Solifenacinas gali mažinti vaistinių preparatų, kurie skatina virškinimo trakto peristaltiką, pvz., metoklopramido ir cisaprido, poveikį.

Farmakokinetinė sąveika

Tyrimai *in vitro* parodė, kad gydomosios solifenacino koncentracijos neslopina iš žmogaus kepenų mikrosomų išskirtų CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ar 3A4, todėl tikimybė, kad solifenacinas keistų vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia šie CYP izofermentai, klirensą, yra maža.

Kitų vaistinių preparatų poveikis solifenacino farmakokinetikai

Solifenaciną metabolizuoja CYP3A4. Kartu vartojant stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo (200 mg paros dozė), solifenacino AUC padidėjo dvigubai, o vartojant 400 mg ketokonazolo paros dozę, solifenacino AUC padidėjo trigubai. Taigi, kartu su ketokonazolu ar kitokiu gydomosiomis dozėmis vartojamu stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., ritonaviru, nelfinaviru, itrakonazolu) vartojant solifenaciną, didžiausia pastarojo vaistinio preparato dozė neturi viršyti 5 mg (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, vienu metu taikyti gydymą solifenacinu ir stipriu CYP3A4 inhibitoriumi draudžiama.

Fermentų indukcijos poveikis solifenacino ir jo metabolitų farmakokinetikai, taip pat didelio afiniteto CYP3A4 substratų poveikis solifenacino ekspozicijai, neištirti. Solifenacino metabolizmą veikia CYP3A4, todėl gali pasireikšti farmakokinetinė sąveika su kitais didesnio afiniteto CYP3A4 substratais (pvz.: verapamiliumi, diltiazemu) ir CYP3A4 induktoriais (pvz.: rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu).

Solifenacino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Geriamieji kontraceptikai

Vartojant solifenaciną, farmakokinetinės solifenacino ir sudėtinių geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio, levonorgestrelio) sąveikos nenustatyta.

Varfarinas

Solifenacino vartojimas nekeičia R–varfarino arba S–varfarino farmakokinetikos ar jų poveikio protrombino laikui.

Digoksinas

Solifenacino vartojimas neturi įtakos digoksino farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie moteris, kurios pastojo vartodamos solifenaciną, nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui, embriono ir (arba) vaisiaus vystymuisi bei jauniklių atsivedimui neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma. Vaistinio preparato skirti nėščioms moterims reikia atsargiai.

Žindymas

Nežinoma, ar solifenacino išsiskiria į gydytų moterų pieną. Solifenacino ir (ar) jo metabolitų patenka į pielių pieną ir sukelia nuo dozės priklausomą jauniklių augimo sulėtėjimą (žr. 5.3 skyrių). Dėl to GARDURIN neturi būti vartojamas žindymo metu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kadangi solifenacinas, kaip ir kiti anticholinerginiai vaistiniai preparatai, gali sukelti neryškų matymą ir nedažnai sukelti somnolenciją bei nuovargį (žr. 4.8 skyrių), gali būti nepalankiai paveiktas gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dėl solifenacino farmakologinio poveikio GARDURIN gali sukelti nepageidaujamą anticholinerginį poveikį (dažniausiai lengvą arba vidutinio sunkumo). Nepageidaujamo anticholinerginio poveikio pasireiškimo dažnis priklauso nuo dozės.

Nepageidaujama reakcija į solifenaciną, apie kurią praneštas dažniausiai, buvo burnos džiūvimas. Ji pasireiškė 11 % pacientų, vartojusių 5 mg dozę vieną kartą per parą, 22 % pacientų, vartojusių 10 mg dozę vieną kartą per parą, ir 4 % placebo vartojusių pacientų. Burnos džiūvimas dažniausiai buvo lengvas ir tik pavieniais atvejais dėl jo gydymą teko nutraukti. Paprastai pacientai vaistinį preparatą vartojo drausmingai (maždaug 99 %) ir maždaug 90 % solifenacino vartojusių pacientų baigė visą 12 savaičių trukmės tyrimo periodą.

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1000)	Labai retas (< 1/10 000)	Nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos			Šlapimo takų infekcija Cistitas			
Imuninės sistemos sutrikimai						Anafilaksinė reakcija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai						Sumažėjęs apetitas* Hiperkalemija*
Psichikos sutrikimai					Haliucinacijos* Konfūzija*	Delyras*
Nervų sistemos sutrikimai			Somnolencija Skonio pojūčio sutrikimas	Svaigulys* Galvos skausmas*		

Akių sutrikimai		Neryškus matymas	Akių sausumas			Glaukoma*
Širdies sutrikimai						<i>Torsade de Pointes</i> * QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje* Prieširdžių virpėjimas* Palpitacija* Tachikardija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Nosies sausumas			Disfonija*
Virškinimo trakto sutrikimai	Burnos sausumas	Vidurių užkietėjimas Pykinimas Dispepsija Pilvo skausmas	Gastroezofaginio reflukso liga Ryklės džiovimas	Gaubtinės žarnos obstrukcija Išmatų susikaupimas Vėmimas*		Žarnyno nepraeinamumas* Nemalonus pojūtis pilve*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						Kepenų funkcijos sutrikimai* Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Odos sausumas	Niežėjimas* Išbėrimas*	Daugiaformė raudonė (<i>Erythema multiforme</i>)* Dilgėlinė* Angioedema*	Eksfoliacinis dermatitas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai						Raumenų silpnumas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Šlapinimosi pasunkėjimas	Šlapimo susilaikymas		Inkstų funkcijos sutrikimas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			Nuovargis Periferinė edema			

* pastebėti po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama

<https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavus solifenacino sukcinato, gali pasireikšti sunkus anticholinerginis poveikis. Didžiausia solifenacino sukcinato dozė, kuri per 5 valandų laikotarpį atsitiktinai duota pacientui, buvo 280 mg. Dėl to atsirado psichinės būklės pokyčių, tačiau paciento hospitalizuoti neprisireikė.

Gydymas

Perdozavus solifenacino sukcinato, pacientą reikia gydyti aktyvintąja anglimi. Skrandžio plovimas yra veiksmingas, jei jis atliekamas per 1 valandą, tačiau negalima sukelti vėmimo.

Apsinuodijus šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais anticholinerginiais vaistiniais preparatais, galimas toliau nurodytas simptominis gydymas:

- Sunkų centrinių anticholinerginį poveikį (pvz., haliucinacijas ar stiprų sujaudinimą) gydyti fizostigminu ar karcholiu.
- Traukulius ar stiprų sujaudinimą gydyti benzodiazepiniais.
- Kvėpavimo nepakankamumą gydyti taikyti dirbtinę plaučių ventiliaciją.
- Tachikardiją gydyti beta adrenoreceptorių blokatoriais.
- Šlapimo susilaikymo atveju pacientą kateterizuoti.
- Midriazę gydyti pilokarpino akių lašais ir (arba) pacientą perkelti į tamsią patalpą.

Perdozavus šio vaistinio preparato, kaip ir kitų antimuskarininių vaistinių preparatų, ypatingą dėmesį reikia skirti pacientams, kuriems yra QT intervalo pailgėjimo rizika (t. y. hipokalemija, bradikardija, kartu vartojama vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą) ir kurie anksčiau sirgo reikšmingomis širdies ligomis (pvz., išemine širdies liga, aritmija, staziniu širdies nepakankamumu).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urologiniai antispazminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – G04B D08.

Veikimo mechanizmas

Solifenacinas yra konkurencinis, specifinis cholinerginių receptorių antagonistas.

Šlapimo pūslę inervuoja parasimpatiniai cholinerginiai nervai. Acetilcholinai, veikdamas muskarininius receptorus, daugiausia M₃ potipio, sutraukia šlapimo pūslės lygiuosius raumenis (detrusorius). Farmakologinių tyrimų, atliktų *in vitro* ir *in vivo*, rezultatai parodė, kad solifenacinas yra konkurencinio poveikio muskarininių M₃ receptorių konkurencinis inhibitorius. Be to, nustatyta, kad jis yra specifinis muskarininių receptorių antagonistas, kurio afinitetas įvairiems kitokiems receptoriams ir jonų kanalams yra mažas arba jo visai nėra.

Farmakodinaminis poveikis

Gydymas 5 mg arba 10 mg solifenacino paros doze buvo tiriamas kelių atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavusių vyrų ir moterų šlapimo pūslė buvo hiperaktyvi, metu.

Toliau esančioje lentelėje parodyta, kad 5 mg ar 10 mg solifenacino dozė, palyginti su placebo, reikšmingai pagerino tiek pirminę, tiek antrinę vertinamąją baigtį. Veiksmingumas tapo pastebimas per savaitę nuo gydymo solifenacinu pradžios ir stabilus buvo 12 gydymo savaitėms. Ilgalaikio atviro tyrimo rezultatai parodė, kad veiksmingumas išliko ne mažiau kaip 12 mėnesių. Po 12 gydymo solifenacinu savaitėms maždaug 50 % pacientų, kuriuos šlapimo nelaikymas vargino prieš pradėdant gydyti, šlapimo nelaikymo epizodų neatsirado. Be to, 35 % pacientų pradėjo šlapintis rečiau kaip

8 kartus per parą. Be to, hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomų slopinimas palankiai veikė daugelį gyvenimo kokybės rodiklių: pagerino bendrąją savijautą, dėl šlapimo nelaikymo apribotą visuomeninę, fizinę ir socialinę veiklą, pagerino emocijas, palengvino ligos simptomus ir sunkumo rodiklius, pagerino miegą ir energijos pojūtį.

Keturių kontroliuojamųjų III fazės tyrimų, kurių metu vaistinio preparato buvo skiriama 12 savaičių, rezultatai (jungtiniai duomenys)

	Placebas	Solifenacino sukcinato 5 mg vieną kartą per parą	Solifenacino sukcinato 10 mg vieną kartą per parą	Tolterodino 2 mg du kartus per parą
Šlapinimosi kartai per 24 val.				
Pradinio rodmens vidurkis	11,9	12,1	11,9	12,1
Sumažėjimo vidurkis, palyginti su pradiniu	1,4	2,3	2,7	1,9
% pokytis, palyginti su pradiniu	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-reikšmė*		<0,001	<0,001	0,004
Impulsinio šlapinimosi epizodų skaičius per 24 val.				
Pradinio rodmens vidurkis	6,3	5,9	6,2	5,4
Sumažėjimo vidurkis, palyginti su pradiniu	2,0	2,9	3,4	2,1
% pokytis, palyginti su pradiniu	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-reikšmė*		<0,001	<0,001	0,031
Šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 val.				
Pradinio rodmens vidurkis	2,9	2,6	2,9	2,3
Sumažėjimo vidurkis, palyginti su pradiniu	1,1	1,5	1,8	1,1
% pokytis, palyginti su pradiniu	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-reikšmė*		<0,001	<0,001	0,009
Naktinio šlapinimosi epizodų skaičius per 24 val.				
Pradinio rodmens vidurkis	1,8	2,0	1,8	1,9
Sumažėjimo vidurkis, palyginti su pradiniu	0,4	0,6	0,6	0,5
% pokytis, palyginti su pradiniu	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-reikšmė*		0,025	<0,001	0,199
Šlapimo tūris per vieną pasišlapinimą				
Pradinio rodmens vidurkis	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Padidėjimo vidurkis, palyginti su pradiniu	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% pokytis, palyginti su pradiniu	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-reikšmė*		<0,001	<0,001	<0,001
Įklotų skaičius per 24 val.				
Pradinio rodmens vidurkis	3,0	2,8	2,7	2,7
Sumažėjimo vidurkis, palyginti su pradiniu	0,8	1,3	1,3	1,0

% pokytis, palyginti su pradiniu	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-reikšmė*		<0,001	<0,001	0,010

Pastaba: 4 pagrindžiamųjų tyrimų metu buvo vartota 10 mg solifenacino sukcinato ir placebo. Be to, 2 iš 4 tyrimų metu vartota ir 5 mg solifenacino sukcinato, o vieno tyrimo metu ir 2 mg tolterodino dozė du kartus per parą. Kiekvieno tyrimo metu buvo įvertinti ne visi parametrai ir ne visų pacientų grupių duomenys. Todėl pagal parametrus ir gydymo grupes gali būti nurodytas skirtingas pacientų skaičius.

*p-reikšmė porinei imčiai, palyginti su placebo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Pavartojus solifenacino sukcinato tablečių, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) atsiranda po 3–8 val. T_{max} , nuo dozės nepriklauso. C_{max} ir plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (AUC) didėja proporcingai dozei nuo 5 mg iki 40 mg. Absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 90 %.

Maistas neturi įtakos solifenacino C_{max} ir AUC.

Pasiskirstymas

Į veną suleisto solifenacino tariamasis pasiskirstymo tūris yra maždaug 600 l. Didelė dalis (maždaug 98 %) solifenacino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, daugiausia α_1 - rūgščiojo glikoproteino.

Biotransformacija

Solifenaciną ekstensyviai metabolizuoja kepenys, daugiausia citochromas P450 3A4 (CYP3A4). Vis dėlto galimi ir kitokie metabolizmo būdai, kurie gali įtakoti solifenacino metabolizmą. Sisteminis solifenacino klirensas yra maždaug 9,5 l/val., o galutinis pusinės eliminacijos periodas trunka 45–68 val. Pavartojus solifenacino per burną, kartu su solifenacinu kraujo plazmoje aptiktas vienas farmakologiškai aktyvus metabolitas (4R-hidroksisolifenacinas) ir trys neaktyvūs metabolitai (solifenacino N-gliukuronidas, N-oksidas ir 4R-hidroksi-N-oksidas).

Eliminacija

Pavartojus vienkartinę 10 mg [žymėtojo ^{14}C]-solifenacino, per 26 paras šlapime aptikta maždaug 70 % radioaktyvumo, išmatose – 23 %. Maždaug 11 % radioaktyvumo šlapime buvo nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu, maždaug 18 % – N-oksido metabolito, 9 % – 4R-hidroksi-N-oksido metabolito ir 8 % – 4R-hidroksimetabolito (aktyvaus metabolito) pavidalu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Gydomųjų dozių diapazone solifenacino farmakokinetika yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vaistinio preparato dozės dėl amžiaus keisti nereikia. Tyrimai su senyvais pacientais parodė, kad solifenacino ekspozicija (išreikšta AUC) po solifenacino sukcinato pavartojimo (5 mg arba 10 mg vieną kartą per parą) sveikų senyvų tiriamųjų (65–80 metų) ir sveikų jaunesnių tiriamųjų (jaunesnių kaip 55 metų) organizme buvo panaši. Įvertinus t_{max} , vidutinis absorbcijos greitis senyvų pacientų organizme buvo šiek tiek lėtesnis, o galutinis pusinės eliminacijos periodas maždaug 20 % ilgesnis. Manoma, kad šis nedidelis skirtumas yra kliniškai nereikšmingas. Solifenacino farmakokinetika vaikų ir paauglių organizme neiširta.

Lytis

Lytis solifenacino farmakokinetikai įtakos nedaro.

Rasė

Rasė solifenacino farmakokinetikai įtakos nedaro.

Sutrikusi inkstų funkcija

Solifenacino AUC ir C_{max} rodikliai pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų savanorių. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min.), organizme solifenacino ekspozicija buvo reikšmingai didesnė negu kontrolinės grupės tiriamųjų: C_{max} buvo didesnė maždaug 30 %, AUC – daugiau kaip 100 %, $t_{1/2}$ – daugiau kaip 60 %. Nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp kreatinino klirenso ir solifenacino klirenso.

Farmakokinetika pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, netirta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 7 iki 9 balų pagal *Child-Pugh*), organizme C_{max} nepakinta, AUC padidėja 60 %, o $t_{1/2}$ padvigubėja. Solifenacino farmakokinetika pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir embriono bei vaisiaus vystymuisi, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų su pelėmis duomenimis, solifenacino davimas patelėms žindymo laikotarpiu sukėlė nuo dozės priklausomą jauniklių išgyvenamumo ir kūno svorio sumažėjimą bei fizinio vystymosi sulėtėjimą kliniškai reikšminguose lygmenyse. Padidėjo jaunų pelių, kurioms nuo 10 arba 21 paros po atsivedimo buvo skirtos farmakologinį poveikį sukeliančios dozės, gaišimo dažnis (toks poveikis priklausė nuo dozės, prieš gaišimą klinikinių požymių neatsirasdavo), be to, abiejose grupėse gaišimo dažnis buvo didesnis, palyginti su suaugusių pelių rodmeniu. Jaunų pelių, kurioms vaistinio preparato buvo pradėta skirti praėjus 10 parų po atsivedimo, plazmoje ekspozicija buvo didesnė, palyginti su suaugusių pelių rodmeniu, tačiau, vaistinio preparato skiriant po 21 paros, sisteminė ekspozicija tapo panaši į ekspoziciją suaugusių pelių organizme. Klinikinė jaunų pelių gaišimo dažnio padidėjimo reikšmė nėra žinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos
Laktozė monohidratas
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

GARDURIN 5 mg plėvele dengtos tabletės
Hipromeliozė (6 mPas)
Titano dioksidas (E 171)
Laktozė monohidratas
Makrogolis (MW 3350)
Triacetinas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

GARDURIN 10 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (6 mPas)
Titano dioksidas (E 171)
Laktozė monohidratas
Makrogolis (MW 3350)
Triacetinas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Juodasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio//PVC lizdinės plokštelės kartono dėžutėje.

Pakuotės dydžiai:

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 arba 200 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

5 mg

LT/1/24/5328/001 – N3

LT/1/24/5328/002 – N5

LT/1/24/5328/003 – N10

LT/1/24/5328/004 – N20

LT/1/24/5328/005 – N30

LT/1/24/5328/006 – N50

LT/1/24/5328/007 – N60

LT/1/24/5328/008 – N90

LT/1/24/5328/009 – N100

LT/1/24/5328/010 – N200

10 mg

LT/1/24/5329/001 – N3

LT/1/24/5329/002 – N5

LT/1/24/5329/003 – N10

LT/1/24/5329/004 – N20

LT/1/24/5329/005 – N30

LT/1/24/5329/006 – N50

LT/1/24/5329/007 – N60

LT/1/24/5329/008 – N90

LT/1/24/5329/009 – N100

LT/1/24/5329/010 – N200

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. sausio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. liepos 20 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>