

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GARDURIN 5 mg apvalkotās tabletes  
GARDURIN 10 mg apvalkotās tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

GARDURIN 5 mg apvalkotās tabletes  
Katra apvalkotā tablete satur 5 mg solifenacīna sukcināta (*solifenacini succinas*), kas atbilst 3,77 mg solifenacīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 57,22 mg laktozes monohidrāta.

GARDURIN 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg solifenacīna sukcināta (*solifenacini succinas*), kas atbilst 7,54 mg solifenacīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra 10 mg apvalkotā tablete satur 144,44 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

GARDURIN 5 mg apvalkotās tabletes: gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 5 mm.

GARDURIN 10 mg apvalkotās tabletes: sārtas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 7 mm.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiska urīna nesaturēšanas un/vai biežākas un neatliekami nepieciešamas urinācijas ārstēšana pacientiem ar hiperaktīva urīnpūšļa sindromu.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

*Pieaugušie, tai skaitā gados vecāki cilvēki*

Ieteicamā deva ir 5 mg solifenacīna sukcināta vienu reizi dienā. Nepieciešamības gadījumā devu drīkst palielināt līdz 10 mg solifenacīna sukcināta vienu reizi dienā.

*Pediātriskā populācija*

Solifenacīna sukcināta lietošanas drošums un efektivitāte bērniem vēl nav noteikta. Tādēļ bērniem solifenacīna sukcinātu nedrīkst lietot.

*Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss > 30 ml/min) deva nav jāpielāgo. Pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) ārstēšanā jāievēro piesardzība, un viņiem jāsaņem ne vairāk par 5 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientu ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* indeksa vērtība 7-9) ārstēšanā jāievēro piesardzība, un viņiem jāsaņem ne vairāk par 5 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Spēcīgi citohroma P450 3A4 inhibitori*

Maksimālā GARDURIN deva jāierobežo līdz 5 mg, ja pacienti vienlaicīgi tiek ārstēti ar ketokonazolu vai citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru terapeitiskām devām, piemēram, ritonavīru, nelfinavīru, itrakonazolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

GARDURIN tabletes ir jālieto iekšķīgi un jānorij veselas, uzdzertot šķidrumu. Šīs zāles var lietot neatkarīgi no uztura.

**4.3. Kontrindikācijas**

Solifenacīns ir kontrindicēts pacientiem ar urīna aizturi, smagu kuņģa-zarnu trakta slimību (tai skaitā toksisku megakolonu), *myasthenia gravis* vai slēgta leņķa glaukomu, kā arī pacientiem ar šo traucējumu risku.

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri vienlaicīgi saņem spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, ketokonazolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms GARDURIN terapijas jāizvērtē citi biežas urinācijas iemesli (sirds mazspēja vai nieru slimība). Ja ir urīnceļu infekcija, jāuzsāk atbilstoša antibakteriāla terapija.

GARDURIN jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir:

- klīniski būtiska urīnizvadkanāla obstrukcija ar urīna aiztures risku;
- kuņģa-zarnu trakta obstruktīvi traucējumi;
- palēninātas kuņģa-zarnu trakta peristaltikas risks;
- smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min; skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem deva nedrīkst pārsniegt 5 mg;
- vidēji smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh* indeksa vērtība 7-9; skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem deva nedrīkst pārsniegt 5 mg;

- vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora, piemēram, ketokonazola, lietošana (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu);
- hiatāla trūce/gastroezofagālais atvilkis, un/vai kuri vienlaicīgi lieto zāles (piemēram, bisfosfonātus), kas var izraisīt vai paasināt barības vada iekaisumu;
- autonomā neiropātija.

Pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, pagarināta QT intervāla sindromu un hipokaliēmiju, novērota QT intervāla pagarināšanās un *Torsade de Pointes*.

Zāļu lietošanas drošums un efektivitāte vēl nav noteikta pacientiem ar neirogēnu detrusora pārmērīgu aktivitāti.

Ir ziņojumi par angioedēmu ar elpceļu obstrukciju dažiem pacientiem, kuri lietoja solifenacīna sukcinātu. Ja rodas angioedēma, solifenacīna sukcināta lietošana jāpārtrauc un jālieto atbilstoša terapija un/vai jāveic atbilstoši pasākumi.

Ir ziņojumi par anafilaktisku reakciju dažiem ar solifenacīna sukcinātu ārstētiem pacientiem. Pacientiem, kuriem rodas anafilaktiskas reakcijas, solifenacīna sukcināta lietošana jāpārtrauc un jālieto atbilstoša terapija un/vai jāveic atbilstoši pasākumi.

Maksimālo GARDURIN iedarbību var noteikt ne ātrāk, kā pēc 4 nedēļām.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Farmakoloģiskā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kurām piemīt antiholīnērgiskas īpašības, var izraisīt izteiktāku terapeitisko iedarbību un nevēlamas blakusparādības. Pēc terapijas ar solifenacīnu jāievēro apmēram vienas nedēļas pārtraukums pirms citas antiholīnērgiskas terapijas sākšanas. Solifenacīna terapeitisko iedarbību var mazināt vienlaicīga holīnērgisku receptoru agonistu lietošana.

Solifenacīns var pavājināt kuņģa-zarnu trakta peristaltiku veicinošu zāļu (piemēram, metoklopramīda un cisaprīda) iedarbību.

##### Farmakokinētiskā mijiedarbība

*In vitro* pētījumos ir pierādīts, ka terapeitiskā koncentrācijā solifenacīns neinhibē CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4, kas veidojas cilvēka aknu mikrosomās. Tādēļ maz ticams, ka solifenacīns izmaina to zāļu klīrensu, kuru metabolismā ir iesaistīti šie CYP enzīmi.

##### **Citu zāļu ietekme uz solifenacīna farmakokinētiku**

Solifenacīnu metabolizē CYP3A4. Spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola (200 mg dienā) vienlaicīga lietošana divreiz palielināja solifenacīna AUC, bet ketokonazola deva 400 mg dienā trīsreiz palielināja solifenacīna AUC. Tādēļ maksimālā solifenacīna deva jāierobežo līdz 5 mg, ja pacientu vienlaicīgi ārstē ar ketokonazolu vai citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ritonavīra, nelfinavīra, itrakonazola) terapeitiskām devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga solifenacīna un spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Enzīmu indukcijas iedarbība uz solifenacīna un tā metabolītu farmakokinētiku, kā arī lielākas afinitātes CYP3A4 substrātu ietekme uz solifenacīna iedarbību nav pētīta. Tā kā solifenacīnu metabolizē CYP3A4, iespējama farmakokinētiska mijiedarbība ar citiem CYP3A4 substrātiem ar lielāku afinitāti (piemēram, verapamilu, diltiazemu) un CYP3A4 inducētājiem (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu).

#### **Solifenacīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku**

##### *Perorālie kontracepcijas līdzekļi*

Lietojot solifenacīnu, netika novērota solifenacīna farmakokinētiska mijiedarbība ar kombinētajiem perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem (etinilestradiolu/levonorgestrelu).

##### *Varfarīns*

Lietojot solifenacīnu, neizmainījās *R*-varfarīna un *S*-varfarīna farmakokinētika un to ietekme uz protrombīna laiku.

##### *Digoksīns*

Solifenacīna lietošana neietekmē digoksīna farmakokinētiku.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Klīniski dati par sievietēm, kurām solifenacīna lietošanas laikā iestājās grūtniecība, nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērota tieša nelabvēlīga ietekme uz fertilitāti, embrija un/vai augļa attīstību vai dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Grūtniecēm GARDURIN jānozīmē piesardzīgi.

##### Barošana ar krūti

Datu par solifenacīna izdalīšanos mātes pienā nav. Pelēm solifenacīns un/vai tā metabolīti izdalījās pienā, un atkarībā no devas kavēja jaundzimušo peļu augšanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ jāizvairās no GARDURIN lietošanas krūts barošanas laikā.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tā kā solifenacīns, līdzīgi kā citi antiholīnērgiskie līdzekļi, var izraisīt redzes miglošanos un retāk miegainību vai nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu), var tikt traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Solifenacīna farmakoloģiskās iedarbības dēļ GARDURIN var izraisīt (pārsvarā) vieglas vai vidēji smagas antiholīnērgiskas blakusparādības. Antiholīnērgisko blakusparādību biežums ir atkarīgs no devas.

Visbiežāk ziņotā solifenacīna izraisītā nevēlamā blakusparādība ir sausuma sajūta mutē. Tā novērota 11 % pacientu, kuri lietoja 5 mg solifenacīna vienu reizi dienā, 22 % pacientu, kuri lietoja 10 mg vienu reizi dienā, un 4 % pacientu, kuri saņēma placebo. Sausuma sajūta mutē galvenokārt bija viegla, un tikai dažos gadījumos terapija bija jāpārtrauc. Kopumā līdzestība zāļu lietošanai bija ļoti augsta (aptuveni 99 %) un aptuveni 90 % pacientu, kurus ārstēja ar solifenacīnu, pabeidza pilnu pētījuma paredzēto 12 nedēļu terapijas kursu.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas			Urīnceļu infekcija Cistīts			
Imūnās sistēmas traucējumi						Anafilaktiska reakcija*
Vielmaiņas un uztures traucējumi						Samazināta ēstgriba* Hiperkaliēmija*
Psihiskie traucējumi					Halucinācijas* Apjukums*	Delīrijs*
Nervu sistēmas traucējumi			Miegainība Garšas sajūtas izmaiņas	Reibonis* Galvassāpes*		
Acu bojājumi		Neskaidra redze	Sausas acis			Glaukoma*
Sirds funkcijas traucējumi						<i>Torsade de Pointes</i> * Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā* Priekškambaru mirdzēšana* Sirdsklauves* Tahikardija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Sausums degunā			Disfonija*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sausuma sajūta mutē	Aizcietējums Slikta dūša Dispepsija Sāpes vēderā	Gastroezofageālā atvīļņa slimība Sausuma sajūta rīklē	Resnās zarnas nosprostošanās Fekāliju uzkrāšanās Vemšana*		Ileuss* Diskomforta sajūta vēderā*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						Aknu darbības traucējumi* Patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti*
Ādas un zemādas audu bojājumi			Sausa āda	Nieze* Izsitumi*	Daudzformu eritēma* Nātrene* Angioedēma*	Eksfoliatīvs dermatīts*
Skeleta-muskuļu un						Muskuļu vājums*

saistaudu sistēmas bojājumi						
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Apgrūtināta urinācija	Urīna aizture		Nieru darbības traucējumi*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Nogurums Perifēra tūska			

\* novērots pēcreģistrācijas periodā

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9. Pārdozēšana**

##### Simptomi

Solifenacīna sukcināta pārdozēšana var izraisīt smagas antiholīnērgiskas reakcijas. Lielākā solifenacīna sukcināta deva, kas nejauši iedota vienam pacientam, bija 280 mg piecu stundu laikā, kā rezultātā radās psihiskas izmaiņas, taču hospitalizācija nebija nepieciešama.

##### Ārstēšana

Solifenacīna sukcināta pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē ar aktivēto ogli. Kuņģa skalošana ir efektīva, ja tā tiek veikta 1 stundas laikā. Taču vemšanu izraisīt nedrīkst.

Līdzīgi kā citiem antiholīnērgiskiem līdzekļiem, simptomus var ārstēt šādi:

- smagu centrālu antiholīnērgisku iedarbību, piemēram, halucinācijas vai izteiktu uzbudinājumu, ārstē ar fizostigmīnu vai karbaholu;
- krampjus vai izteiktu uzbudinājumu ārstē ar benzodiazepīniem;
- elpošanas mazspēju ārstē ar mākslīgo elpināšanu;
- tahikardiju ārstē ar bēta blokatoriem;
- urīna aizturi ārstē ar katetrizāciju;
- midriāzi ārstē ar pilokarpīna acu pilieniem un/vai pacientu ievietojot tumšā telpā.

Līdzīgi kā citu antimuskarīnu saturošu zāļu pārdozēšanas gadījumā, īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem, kuriem ir zināms QT intervāla pagarināšanās risks (t.i., hipokaliēmija, bradikardija un vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas pagarina QT intervālu) un ir nozīmīgas sirds slimības (t.i., miokarda išēmija, aritmija, sastrēguma sirds mazspēja).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: uroloģiski līdzekļi, zāles biežas urinēšanas un nesaturēšanas ārstēšanai, ATĶ kods: G04B D08.

#### Darbības mehānisms

Solifenacīns ir konkurējošs, specifisks holīnerģisko receptoru antagonists.

Urīnpūsli inervē parasimpātiskie holīnerģiskie nervi. Acetilholīns savēl detrusora gludo muskuli, iedarbojoties uz muskarīnreceptoriem, no kuriem iesaistīts galvenokārt M<sub>3</sub> apakštīps. *In vitro* un *in vivo* farmakoloģijas pētījumos novērots, ka solifenacīns ir konkurējošs M<sub>3</sub> apakštipa muskarīnreceptoru inhibitors. Bez tam solifenacīns izrādījās specifisks muskarīnreceptoru antagonists, un tam bija neliela vai nemaz nepiemita afinitāte pret dažādiem citiem pārbaudītajiem receptoriem un jonu kanāliem.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Terapija ar solifenacīna sukcināta 5 mg un 10 mg devu dienā tika pētīta vairākos dubultmaskētos, randomizētos, kontrolētos klīniskos pētījumos vīriešiem un sievietēm ar hiperaktīvu urīnpūsli.

Kā redzams turpmāk tabulā, gan 5 mg, gan 10 mg solifenacīna devas statistiski būtiski uzlaboja primāros un sekundāros mērķa raksturlielumus salīdzinājumā ar placebo. Efektivitāti novēroja vienas nedēļas laikā pēc terapijas uzsākšanas, un tā nostabilizējās 12 nedēļu laikā. Ilgtermiņa atklātā pētījumā tika novērots, ka efektivitāte saglabājas vismaz 12 mēnešus. Aptuveni 50 % pacientu, kuriem pirms ārstēšanas bija nesaturēšana, pēc 12 nedēļu terapijas nesaturēšanas gadījumus nenovēroja, un vēl 35 % pacientu urinēšanas biežums samazinājās līdz mazāk nekā 8 reizēm dienā. Hiperaktīva urīnpūšļa simptomu ārstēšana uzlabo arī vairākus dzīves kvalitātes rādītājus, piemēram, vispārējo iespaidu par veselību, nesaturēšanu, ierobežojumus, veicot ikdienas pienākumus, fiziskos ierobežojumus, sociālos ierobežojumus, emocijas, simptomu smaguma pakāpi, pasākumus smaguma pakāpes mazināšanai un miegu/enerģiju.

Četru kontrolētu 3. fāzes pētījumu ar 12 nedēļu ilgu terapijas periodu rezultāti (apvienotie dati)

	Placebo	Solifenacīna sukcināts 5 mg vienu reizi dienā	Solifenacīna sukcināts 10 mg vienu reizi dienā	Tolterodīns 2 mg divas reizes dienā
<b>Urinēšanas reižu skaits/24 h</b>				
Vidējie dati sākumstāvoklī	11,9	12,1	11,9	12,1
Vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli	1,4	2,3	2,7	1,9
Izmaiņas no pētījuma sākuma (%)	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p vērtība*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Neatliekamības epizožu skaits/24 h</b>				
Vidējie dati sākumstāvoklī	6,3	5,9	6,2	5,4
	2,0	2,9	3,4	2,1

Vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
Izmaiņas no pētījuma sākuma (%)	1124	548	1151	250
n		<0,001	<0,001	0,031
p vērtība*				
<b>Nesaturēšanas epizožu skaits/24 h</b>				
Vidējie dati sākumstāvoklī	2,9	2,6	2,9	2,3
Vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli	1,1	1,5	1,8	1,1
Izmaiņas no pētījuma sākuma (%)	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p vērtība*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Niktūrijas epizožu skaits/24 h</b>				
Vidējie dati sākumstāvoklī	1,8	2,0	1,8	1,9
Vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli	0,4	0,6	0,6	0,5
Izmaiņas no pētījuma sākuma (%)	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p vērtība*		0,025	<0,001	0,199
<b>Izvadītā urīna tilpums</b>				
Vidējie dati sākumstāvoklī	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Vidējais palielinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Izmaiņas no pētījuma sākuma (%)	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p vērtība*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Ieliktnišu skaits/24 h</b>				
Vidējie dati sākumstāvoklī	3,0	2,8	2,7	2,7
Vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli	0,8	1,3	1,3	1,0
Izmaiņas no pētījuma sākuma (%)	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p vērtība*		<0,001	<0,001	0,010

Piezīme: četros pivotālajos pētījumos lietoja 10 mg solifenacīna sukcināta un placebo. Divos no četriem pētījumiem lietoja arī 5 mg solifenacīna sukcināta un vienā pētījumā –tolterodīnu pa 2 mg divas reizes dienā. Katrā atsevišķā pētījumā netika izvērtēti visi parametri un terapijas grupas. Tādēļ uzskaitītais pacientu skaits var nebūt precīzs attiecībā uz parametriem un terapijas grupām.

\* p vērtība pāru salīdzinājumam ar placebo.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc solifenacīna sukcināta tablešu lietošanas solifenacīna maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta pēc 3-8 stundām.  $T_{max}$  nav atkarīgs no devas.  $C_{max}$ , un laukums zem līknes (AUC) palielinās proporcionāli devai no 5 līdz 40 mg.

Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 90 %.

Uztura uzņemšana neietekmē solifenacīna  $C_{max}$  un AUC.



Izkliede

Solifenacīna šķīstamais izklijes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 600 l. Solifenacīns lielā mērā (aptuveni 98 %) ir saistīts ar plazmas proteīniem, galvenokārt  $\alpha$ 1-skābes glikoproteīnu.

Biotransformācija

Solifenacīnu plaši metabolizē aknas, galvenokārt citohroms P<sub>450</sub> 3A4 (CYP3A4). Tomēr ir arī alternatīvi metabolisma ceļi, kas var ietekmēt solifenacīna metabolismu. Solifenacīna sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 9,5 l/h, un solifenacīna terminālais pusperiods ir 45-68 stundas. Pēc iekšķīgas lietošanas plazmā līdztekus solifenacīnam tika konstatēts viens farmakoloģiski aktīvs (4R-hidroksisolifenacīns) un trīs neaktīvi metabolīti (solifenacīna N-glikuronīds, N-oksīds un 4R-hidroksi-N-oksīds).

Eliminācija

Pēc vienreizējas [ar<sup>14</sup>C iezīmēta] solifenacīna 10 mg devas lietošanas pēc 26 dienām aptuveni 70 % radioaktivitātes tika konstatēti urīnā un 23 % fekālijās. Urīnā aptuveni 11 % radioaktivitātes ir konstatēti neizmainītas aktīvas vielas veidā; aptuveni 18 % N-oksīda metabolīta veidā, 9 % 4R-hidroksi-N-oksīda metabolīta veidā un 8 % 4R-hidroksimetabolīta (aktīva metabolīta) veidā.

Linearitāte/ nelinearitāte

Solifenacīna terapeitisko devu diapazonā farmakokinētika ir lineāra.

**Citas īpašas pacientu grupas**Gados vecāki cilvēki

Atkarībā no pacienta vecuma deva nav jāpielāgo. Pētījumi ar gados vecākiem pacientiem apstiprināja, ka solifenacīna iedarbība, kas izteikta kā AUC, pēc solifenacīna sukcināta lietošanas (5 mg un 10 mg vienu reizi dienā), bija līdzīga veselīgiem gados vecākiem cilvēkiem (vecumā no 65 līdz 80 gadiem) un veselīgiem jauniem cilvēkiem (jaunākiem par 55 gadiem). Vidējais uzsūkšanās ātrums, kas izteikts kā t<sub>max</sub>, gados vecākiem cilvēkiem bija mazliet lēnāks, un terminālais pusperiods gados vecākiem cilvēkiem bija par aptuveni 20 % garāks. Šīs nelielās atšķirības netika uzskatītas par klīniski būtiskām. Solifenacīna farmakokinētika bērniem un pusaudžiem nav noteikta.

Dzimums

Dzimums neietekmē solifenacīna farmakokinētiku.

Rase

Rase neietekmē solifenacīna farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Solifenacīnu lietojot pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, AUC un C<sub>max</sub> būtiski neatšķiras no šiem rādītājiem veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min), lietojot solifenacīnu, iedarbība bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā ar C<sub>max</sub> palielinājumu par aptuveni 30 %, AUC palielinājumu par vairāk nekā 100 % un t<sub>1/2</sub> palielinājumu par vairāk nekā 60 %. Starp kreatinīna klīrensu un solifenacīna klīrensu tika novērota statistiski nozīmīga saistība.

Farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* indeksa vērtība 7-9) C<sub>max</sub> netiek ietekmēta, AUC palielinās par 60 % un t<sub>1/2</sub> divkāršojas. Solifenacīna farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, fertilitāti, embrija un augļa attīstību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pre- un postnatālas attīstības pētījumā pelēm mātītes ārstēšana ar solifenacīnu zīdīšanas laikā izraisīja no devas atkarīgu pazeminātu pēcnācēju pēcdzemdību izdzīvošanas koeficientu, samazinātu masu un lēnāku fizisko attīstību, kas bija klīniski būtiski. Pusaugu pelēm, kuras, sākot ar 10. vai 21. dienu pēc dzimšanas, tika ārstētas ar devām, kas nodrošina farmakoloģisko efektu, novēroja ar devu saistītas mirstības pieaugumu bez iepriekšējām klīniskām pazīmēm. Abām grupām, salīdzinot ar pieaugušām pelēm, novēroja paaugstinātu mirstību. Pusaugu pelēm, kuru ārstēšanu uzsāka ar 10. dienu pēc dzimšanas, ekspozīcija plazmā bija augstāka nekā pieaugušām pelēm; sākot ar 21. dienu pēc dzimšanas ārstēt uzsāktajām pelēm sistēmiskā ekspozīcija bija salīdzināma ar pieaugušām pelēm novēroto ekspozīciju. Pusaugu peļu paaugstinātās mirstības klīniskā nozīme nav zināma.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Tabletes kodols

Preželatinēta kukurūzas ciete  
Laktozes monohidrāts  
Nātrija stearilfumarāts

#### Apvalks

#### *GARDURIN 5 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (6 mPas)  
Titāna dioksīds (E171)  
Laktozes monohidrāts  
Makrogols (MW 3350)  
Triacetīns  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

#### *GARDURIN 10 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (6 mPas)  
Titāna dioksīds (E171)  
Laktozes monohidrāts  
Makrogols (MW 3350)  
Triacetīns  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Melnais dzelzs oksīds (E172)

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija // PVH blisteri kartona kastītē.

Iepakojumi:

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

Polija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

24-0044

24-0045

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 05.02.2024

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

07/2024