1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Solifenacina Teva 5 mg compresse rivestite con film
Solifenacina Teva 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Solifenacina Teva 5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 5 mg di solifenacina succinato, equivalenti a 3,8 mg di solifenacina.
Solifenacina Teva 10 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 10 mg di solifenacina succinato, equivalenti a 7,5 mg di solifenacina.

Eccipiente con effetti noti
ogni compressa rivestita con film contiene 78.0 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Solifenacina Teva 5 mg compressa rivestita con film: dal giallo chiaro al giallo, rotonda, convessa, rivestita con film, con un diametro di 8 mm, con inciso "S5" su un lato della compressa e liscia sull'altro lato della compressa.

Solifenacina Teva 10 mg compressa rivestita con film: dal rosa chiaro al rosa, rotonda, convessa, rivestita con film, con un diametro di 8 mm, con inciso "S10" su un lato della compressa e liscia sull'altro lato della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumento della frequenza e dell'urgenza urinaria che possono verificarsi in pazienti con sindrome della vescica iperattiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, inclusi gli anziani
La dose raccomandata è di 5 mg di solifenacina succinato una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 10 mg di solifenacina succinato una volta al giorno.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state ancora stabilite. Pertanto, solifenacina succinato non deve essere somministrata ai bambini.

Pazienti con danno renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina >30 ml/min). I pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina ≤30 ml/min) devono essere trattati con cautela, con una dose non superiore a 5 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con lieve compromissione epatica. I pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh compreso tra 7 e 9) devono essere trattati con cautela, con una dose non superiore a 5 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Potenti inibitori del citocromo P450 3A4
La dosa massima di solifenacina succinato deve essere limitata a 5 mg in corso di trattamento concomitante con ketoconazolo o dosi terapeutiche di altri potenti inibitori del CYP3A4, ad es. ritonavir, nelfinavir, itraconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione
Solifenacina Teva deve essere assunta per via orale e la compressa deve essere deglutita intera con dei liquidi. Può essere somministrata in concomitanza o meno con l'assunzione di cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
La solifenacina è controindicata nei pazienti con ritenzione urinaria, grave condizione gastrointestinale (incluso megacolon tossico), miastenia grave o glaucoma ad angolo stretto e nei pazienti a rischio per queste condizioni.

Pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 5.2).
Pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).
Pazienti con danno renale grave o moderata compromissione epatica e che sono in trattamento concomitante con un potente inibitore del CYP3A4, ad es. ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Devono essere valutate altre cause responsabili della minzione frequente (insufficienza cardiaca o malattia renale) prima di iniziare il trattamento con solifenacina succinato. In presenza di infezione alle vie urinarie, deve essere istituita un'appropriata terapia antibatterica.

Solifenacina Teva deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con:
- ostruzione clinicamente significativa dello svuotamento vescicale a rischio di ritenzione urinaria;
- disturbi ostruttivi a carico dell'apparato gastrointestinale;
- rischio di ridotta motilità gastrointestinale;
- grave danno renale (clearance della creatinina ≤30 ml/min; vedere paragrafi 4.2 e 5.2), e le dosi non devono superare i 5 mg per questi pazienti.
- moderata compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh compreso tra 7 e 9; vedere paragrafi 4.2 e 5.2), e le dosi non devono superare i 5 mg per questi pazienti;
- assunzione concomitante di un potente inibitore del CYP3A4, ad es. ketoconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5);
- ernia iatale/reflusso gastroesofageo e/o nel soggetto che assume correntemente farmaci (come i bifosfonati) che possono essere la causa o possono aggravare una esofagite;
- neuropatia autonomica.

Prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta sono stati osservati in pazienti con fattori di rischio, quali una preesistente sindrome del QT lungo ed ipokaliemia.

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con iperattività del detrusore di origine neurogena non sono state ancora stabilite.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

In alcuni pazienti in terapia con solifenacina succinato è stato segnalato angioedema con ostruzione delle vie respiratorie. Se l'angioedema si manifesta, la terapia con solifenacina succinato deve essere interrotta e devono essere adottate terapie e/o misure appropriate.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In alcuni pazienti in terapia con solifenacina succinato è stata segnalata reazione anafilattica. In pazienti che sviluppano reazioni anafilattiche, la terapia con solifenacina succinato deve essere interrotta e devono essere adottate terapie e/o misure appropriate.

Il massimo effetto terapeutico di solifenacina succinato può essere valutato non prima di 4 settimane di trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacologiche
Il trattamento concomitante con altri farmaci con proprietà anticolinergiche può dare origine ad effetti terapeutici ed effetti indesiderati più pronunciati. In caso di sospensione del trattamento con Solifenacina Teva, occorre attendere circa una settimana prima di cominciare un'altra terapia anticolinergica. L'effetto terapeutico della solifenacina può essere ridotto in caso di somministrazione concomitante di farmaci agonisti dei recettori colinergici.

La solifenacina può ridurre l'effetto dei farmaci stimolatori della motilità dell'apparato gastrointestinale, quali la metoclopramide e la cisapride.

Interazioni farmacocinetiche
Studi *in vitro* hanno dimostrato che, alle concentrazioni terapeutiche, la solifenacina non inibisce gli isoenzimi CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 derivati da microsomi epatici umani. Pertanto, non si ritiene che la solifenacina possa alterare la clearance dei farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP.

<u>Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica della solifenacina</u>
Solifenacina viene metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di ketoconazolo (200 mg/die), un potente inibitore del CYP3A4, ha determinato un aumento di due volte dell'AUC della solifenacina, mentre il ketoconazolo alla dose di 400 mg al giorno ha determinato un aumento dell'AUC della solifenacina pari a tre volte. Pertanto, la dose massima di Solifenacina Teva deve essere limitata a 5 mg quando viene impiegata insieme al ketoconazolo o a dosi terapeutiche di altri potenti inibitori del CYP3A4 (come ad es. ritonavir, nelfinavir, itraconazolo) (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento concomitante con solifenacina e un potente inibitore del CYP3A4 è controindicato nei pazienti con grave danno renale o con moderata compromissione epatica.

Gli effetti dell'induzione enzimatica sulla farmacocinetica della solifenacina e dei suoi metaboliti, così come l'effetto di substrati ad alta affinità per CYP3A4 sull'esposizione alla solifenacina, non sono stati studiati. Poiché la solifenacina viene metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4, sono possibili interazioni farmacocinetiche con altri substrati del CYP3A4 ad alta affinità (ad es. verapamil, diltiazem) e con induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina).

<u>Effetto della solifenacina sulla farmacocinetica di altri medicinali</u>

Contraccettivi orali
L'assunzione di solifenacina succinato non ha evidenziato alcuna interazione farmacocinetica con i contraccettivi orali combinati (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Warfarin
L'assunzione di solifenacina succinato non ha alterato la farmacocinetica di *R*-warfarin o *S*-warfarin né il loro effetto sul tempo di protrombina.

Digossina
L'assunzione di solifenacina succinato non ha evidenziato alcun effetto sulla farmacocinetica della digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<u>Gravidanza</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili dati clinici relativi a donne che hanno iniziato una gravidanza durante l'assunzione di solifenacina succinato. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti sulla fertilità, sullo sviluppo embrionale/fetale o sul parto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Si richiede cautela nella prescrizione di questo medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento
Non sono disponibili dati sull'escrezione della solifenacina nel latte materno umano. Nel topo, la solifenacina e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte ed hanno provocato una riduzione dose dipendente della crescita dei topi neonati (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'uso di solifenacina succinato deve essere evitato durante l'allattamento.

Fertilità
Non sono disponibili dati clinici relativi ai possibili effetti della solifenacina sulla fertilità maschile e femminile. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di solifenacina succinato nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché la solifenacina, analogamente ad altri anticolinergici, può causare offuscamento della vista e, con frequenza non comune, sonnolenza ed affaticamento (vedere paragrafo 4.8), la capacità di guidare e di usare macchinari può essere influenzata negativamente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
A causa dell'effetto farmacologico della solifenacina, solifenacina succinato può produrre effetti indesiderati anticolinergici in forma (generalmente) lieve o moderata. La frequenza degli effetti indesiderati anticolinergici è correlata alla dose.

La reazione avversa più comunemente segnalata in seguito al trattamento con solifenacina succinato è la bocca secca. Tale reazione si è verificata nell'11% dei pazienti trattati con la dose di 5 mg una volta al giorno, nel 22% dei pazienti trattati con la dose di 10 mg una volta al giorno e nel 4% dei pazienti trattati con placebo. La bocca secca si è presentata generalmente in forma lieve e solo in rari casi si è resa necessaria la sospensione del trattamento. La compliance al farmaco si è generalmente rivelata molto elevata (circa il 99%) e circa il 90% dei pazienti trattati con solifenacina succinato ha completato l'intero periodo di 12 settimane di trattamento dello studio.

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Raro (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Molto raro (<1/10.000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Infezioni e infestazioni			Infezione delle vie urinarie Cistite			
Disturbi del sistema immunitario						Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Appetito ridotto* Iperkaliemia*
Disturbi psichiatrici					Allucinazioni* Stato confusionale*	Vaneggiamento*
Patologie del			Sonnolenza	Capogiro*,		

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sistema nervoso			Disgeusia	Cefalea*		
Patologie dell' occhio		Visione offuscata	Occhi secchi			Glaucoma*
Patologie cardiache						Torsione di punta* Intervallo QT dell'elettrocardio gramma prolungato* Fibrillazione atriale* Palpitazioni* Tachicardia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Secchezza nasale			Disfonia*
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Stipsi Nausea Dispepsia Dolore addominale	Malattia da reflusso gastroesofageo Gola secca	Ostruzione del colon Fecaloma Vomito*		Ileo* Fastidio addominale *
Patologie epatobiliari						Patologia epatica* Test di funzionalità epatica anormale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Cute secca	Prurito* Eruzione cutanea*	Eritema multiforme* Orticaria* Angioedema*	Dermatite esfoliativa*
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo						Debolezza muscolare*
Patologie renali e urinarie			Minzione difficoltosa	Ritenzione di urina		Danno renale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Affaticamento Edema periferico			

*osservate dopo la commercializzazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio della solifenacina succinato può potenzialmente causare gravi effetti anticolinergici. La dose più alta di solifenacina succinato somministrata accidentalmente ad un paziente è stata di 280 mg nell'arco di 5 ore, provocando alterazioni dello stato mentale senza però richiedere l'ospedalizzazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento
In caso di sovradosaggio da solifenacina succinato, il paziente deve essere trattato con carbone attivo. La lavanda gastrica è utile se eseguita entro un'ora, evitando tuttavia di indurre il vomito.

Come per altri anticolinergici, i sintomi possono essere trattati come segue:
- gravi effetti anticolinergici centrali quali allucinazioni o marcata eccitazione: trattare con fisostigmina o carbacolo;
- convulsioni o marcata eccitazione: trattare con benzodiazepine;
- Insufficienza respiratoria: trattare con respirazione artificiale;
- tachicardia: trattare con beta-bloccanti;
- ritenzione urinaria: trattare con cateterizzazione;
- midriasi: trattare con pilocarpina collirio e/o porre il paziente in ambiente al buio.

Come per gli altri antimuscarinici, in caso di sovradosaggio, occorre valutare attentamente i pazienti a rischio noto di un prolungamento dell'intervallo QT (ad es. ipokaliemia, bradicardia e contemporanea somministrazione di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT) e con notevoli disturbi cardiaci preesistenti (ad es. ischemia del miocardio, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici; farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza, codice ATC: G04B D08.

Meccanismo d'azione

La solifenacina è un antagonista competitivo specifico dei recettori colinergici.

La vescica è innervata da nervi parasimpatici colinergici. L'acetilcolina determina contrazione della muscolatura liscia del detrusore per mezzo di recettori muscarinici, di cui M3 rappresenta il sottotipo principalmente coinvolto. Studi farmacologici *in vitro* e *in vivo* indicano che la solifenacina è un inibitore competitivo del sottotipo di recettori muscarinici M3. Inoltre, la solifenacina ha mostrato di essere un antagonista specifico per i recettori muscarinici avendo dimostrato un'affinità bassa o assente per vari altri recettori e canali ionici testati.

Effetti farmacodinamici

Il trattamento con solifenacina succinato alle dosi giornaliere rispettivamente di 5 mg e 10 mg è stato esaminato in vari studi clinici controllati, randomizzati, in doppio cieco, condotti su uomini e donne con vescica iperattiva.

Come evidenziato dalla tabella sottostante, entrambe le dosi giornaliere di solifenacina succinato, ovvero 5 mg e 10 mg, hanno determinato miglioramenti statisticamente significativi degli endpoints primari e secondari rispetto al placebo. L'efficacia del farmaco si è osservata entro una settimana dall'inizio del trattamento e si è stabilizzata nel corso di 12 settimane. Uno studio in aperto a lungo termine ha dimostrato il mantenimento dell'efficacia per almeno 12 mesi. Dopo 12 settimane di trattamento, circa il 50% dei pazienti affetti da incontinenza prima del trattamento non presentava più episodi di incontinenza ed inoltre nel 35% dei pazienti la frequenza giornaliera delle minzioni era scesa a meno di otto al giorno. Il trattamento dei sintomi della vescica iperattiva ha prodotto anche un effetto positivo su numerosi indici di Qualità della Vita, quali la percezione generale della salute, l'impatto dell'incontinenza, i limiti di ruolo, i limiti fisici, i limiti sociali, le emozioni, la gravità dei sintomi, le misure relative alla gravità e il rapporto tra riposo ed energia.

Risultati (dati cumulati) di quattro studi controllati di Fase 3 con durata del trattamento di 12 settimane

	Placebo	**Solifenacina**	**Solifenacina**	**Tolterodina**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		succinato 5 mg o.d.	succinato 10 mg o.d.	2 mg b.i.d.
Numero di minzioni/24 ore				
Media basale	11,9	12,1	11,9	12,1
Riduzione media rispetto ai valori basali	1,4	2,3	2,7	1,9
Variazione percentuale rispetto ai valori basali	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
Valore p*		<0,001	<0,001	0,004
Numero di episodi di urgenza vescicale/24 ore				
Media basale	6,3	5,9	6,2	5,4
Riduzione media rispetto ai valori basali	2,0	2,9	3,4	2,1
Variazione percentuale rispetto ai valori basali	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
Valore p*		<0,001	<0,001	0,031
Numero di episodi d'incontinenza/24 ore				
Media basale	2,9	2,6	2,9	2,3
Riduzione media rispetto ai valori basali	1,1	1,5	1,8	1,1
Variazione percentuale rispetto ai valori basali	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
Valore p*		<0,001	<0,001	0,009
Numero di episodi di nicturia/24 ore				
Media basale	1,8	2,0	1,8	1,9
Riduzione media rispetto ai valori basali	0,4	0,6	0,6	0,5
Variazione percentuale rispetto ai valori basali	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
Valore p*		0,025	<0,001	0,199
Volume di evacuato/minzione				
Media basale	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Riduzione media rispetto ai valori basali	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Variazione percentuale rispetto ai valori basali	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
Valore p*		<0,001	<0,001	<0,001
Numero di assorbenti/24 ore				
Media basale	3,0	2,8	2,7	2,7
Riduzione media rispetto ai valori basali	0,8	1,3	1,3	1,0
Variazione percentuale rispetto ai valori basali	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
Valore p*		<0,001	<0,001	0,010

Note: in 4 studi pivotal sono stati impiegati solifenacina succinato 10 mg e placebo. In 2 dei 4 studi è stata usata anche solifenacina succinato 5 mg ed in uno studio è stata impiegata tolterodina 2 mg due volte al giorno.

Non tutti i parametri e i gruppi di trattamento sono stati valutati in ciascuno studio. Pertanto, i numeri dei pazienti elencati possono differire a seconda del parametro e del gruppo di trattamento.

* valore di p per il confronto a coppie con il placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Successivamente all'assunzione delle compresse di Solifenacina Teva, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di solifenacina vengono raggiunte dopo 3 - 8 ore. Il T_{max} è indipendente dalla dose. La C_{max} e l'area sotto la curva (AUC) aumentano in proporzione alla dose tra 5 e 40 mg. La biodisponibilità assoluta è pari a circa il 90%.

L'assunzione di cibo non ha alcun effetto sulla C_{max} e sulla AUC della solifenacina.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente della solifenacina in seguito a somministrazione per via endovenosa è pari a circa 600 litri. La solifenacina è legata in larga misura (circa il 98%) alle proteine plasmatiche, in primo luogo all'α1-glicoproteina acida.

Biotrasformazione

La solifenacina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, principalmente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Tuttavia, esistono vie metaboliche alternative che possono contribuire al metabolismo della solifenacina. La clearance sistemica della solifenacina è pari a circa 9,5 L/ora, mentre la sua emivita terminale varia tra 45 e 68 ore. Dopo somministrazione orale, nel plasma sono stati identificati, oltre alla solifenacina, un metabolita farmacologicamente attivo (4*R*-idrossi solifenacina) e tre metaboliti inattivi (*N*-glucuronide, *N*-ossido e 4*R*-idrossi-*N*-ossido della solifenacina).

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di 10 mg di solifenacina [marcata ^{14}C], circa il 70% della radioattività è stato rilevato nell'urina ed il 23% nelle feci nell'arco di 26 giorni. Nell'urina, circa l'11% della

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

radioattività viene recuperata come sostanza attiva immodificata, circa il 18% come metabolita *N*-ossido, il 9% come metabolita 4*R*-idrossi-*N*-ossido e l'8% come metabolita 4*R*-idrossi (metabolita attivo).

Linearità/Non-linearità
La farmacocinetica risulta lineare nell'intervallo di dosi terapeutico.

Altre popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in relazione all'età dei pazienti. Gli studi sugli anziani hanno dimostrato che l'esposizione alla solifenacina, espressa come AUC, dopo la somministrazione di solifenacina succinato (5 mg e 10 mg una volta al giorno) non presentava differenze significative tra i soggetti anziani sani (di età compresa tra 65 e 80 anni) e i soggetti giovani sani (di età inferiore a 55 anni). La velocità media di assorbimento espressa come T_{max} è risultata leggermente inferiore negli anziani, mentre l'emivita terminale negli stessi soggetti anziani presentava una durata superiore di circa il 20%. Tali lievi differenze non sono state considerate clinicamente significative.

La farmacocinetica della solifenacina nei bambini e negli adolescenti non è stata ancora definita.

Genere
La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dal sesso.

Etnia
La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dall'etnia.

Danno renale

L'AUC e la C_{max} della solifenacina nei pazienti con danno renale lieve o moderato non differiscono in modo significativo dalla AUC e dalla C_{max} rilevate nei volontari sani. Nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina ≤30 ml/min) l'esposizione alla solifenacina è risultata superiore in misura significativa rispetto ai controlli, con aumenti della C_{max} di circa il 30%, della AUC di oltre il 100% e del t½ di oltre il 60%.
Tra la clearance della creatinina e la clearance della solifenacina è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa.

La farmacocinetica nei pazienti sottoposti ad emodialisi non è stata studiata.

Compromissione epatica

Nei pazienti con moderata compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh compreso tra 7 e 9) non si sono rilevate variazioni della C_{max}, mentre l'AUC è aumentata del 60% e il t½ è raddoppiato. La farmacocinetica della solifenacina nei pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non mostrano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, fertilità, sviluppo embriofetale, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi sullo sviluppo pre- e postnatale nel topo, la solifenacina somministrata alle madri durante l'allattamento ha provocato una riduzione dose-dipendente della sopravvivenza dei nati vivi, una riduzione di peso dei cuccioli ed un ritardo dello sviluppo fisico valutato su base clinica. In topi giovani, trattati a partire dal 10° o 21° giorno dalla nascita con dosi farmacologicamente attive, si è verificato un incremento della mortalità in assenza di segni clinici, ed entrambi i gruppi di animali hanno presentato mortalità più elevata di quella registrata nel gruppo di topi adulti. Nei topi giovani trattati a partire dal 10° giorno dopo la nascita, l'esposizione plasmatica era maggiore che nei topi adulti; a partire dal 21° giorno, l'esposizione sistemica era comparabile a quella dei topi adulti. Le implicazioni cliniche dell'aumentata mortalità nei topi giovani non sono note.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Povidone
Crospovidone
Lattosio
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento

5 mg
Alcol polivinilico (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (polietilenglicole 3350)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

10 mg
Alcol polivinilico (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (polietilenglicole 3350)
Talco (E553b)
Carminio (E120)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 mg
Blister in PVC/Aclar/PVDC/PVC-alluminio: 2 anni.
Blister in OPA/Al/PVC-alluminio: 18 mesi.
Flaconi in HDPE con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno: 2 anni.
Flaconi in HDPE con cartuccia in gel di silice: 18 mesi.

10 mg
Blisters: 2 anni.
Flaconi in HDPE: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flaconi
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Tenere il flacone ben chiuso al fine di proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Blister in OPA/Al/PVC - alluminio.
- Blister in PVC/Aclar/PVDC/PVC - alluminio.
- Flaconi bianchi in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini contenenti gel di silice come essicante.
- Flaconi bianchi in HDPE con chiusura di sicurezza per bambini contenenti una cartuccia per l'assorbimento di ossigeno.

Confezioni in blister

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 compresse rivestite con film.

Confezioni in flaconi

30, 100 o 200 (2x100) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano (MI), Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

045199015 - "5 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199027 - "5 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199039 - "5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199041 - "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199054 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199066 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199078 - "5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199080 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199092 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199104 - "5 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199116 - "5 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199128 - "5 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199130 - "5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199142 - "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199155 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199167 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199179 - "5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199181 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199193 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199205 - "5 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199217 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
045199229 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE
045199231 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno
045199243 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno
045199256 - "10 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199268 - "10 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199270 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199282 - "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

045199294 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199306 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199318 - "10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199320 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199332 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199344 - "10 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
045199357 - "10 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199369 - "10 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199371 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199383 - "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199395 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199407 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199419 - "10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199421 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199433 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199445 - "10 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Al
045199458 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
045199460 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE
045199472 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno
045199484 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno
045199496 - "5 mg compresse rivestite con film" 2x100 compresse in flacone HDPE con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno
045199508 - "10 mg compresse rivestite con film" 2x100 compresse in flacone HPDE con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno
045199510 - "5 mg compresse rivestite con film" 2x100 compresse in flacone HDPE
045199522 - "10 mg compresse rivestite con film" 2x100 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 2017
Data del rinnovo più recente: 06 luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).