

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORODAX 5 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ORODAX 5 mg compresse orodispersibili

Ciascuna compressa contiene 5 mg di solifenacina succinato, equivalenti a 3,8 mg di solifenacina.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (32,21 mg per compressa)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

ORODAX 5 mg compresse orodispersibili:

Ciascuna compressa da 5mg è una compressa orodispersibile, rotonda di colore bianco, biconvessa, con diametro di 8 mm con impresso il numero 5 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, compresi gli anziani

La dose raccomandata è 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 di ORODAX nei bambini non sono ancora state stabilite. Pertanto, ORODAX non deve essere somministrato ai bambini

Pazienti con alterazione della funzionalità renale

Per i pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina >30 ml/min) non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I pazienti con alterazione della funzionalità renale grave (clearance della creatinina \leq 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 alterazione della funzionalità epatica

Per i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I pazienti con alterazione della funzionalità epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9) devono essere trattati con cautela, con una dose non superiore a 5 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori potenti del citocromo P450 3A4

Documento reso disponibile da AIFA il 26/03/2024

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).

La dose massima di ORODAX deve essere limitata a 5 mg quando il paziente è trattato in contemporanea con ketoconazolo o dosi terapeutiche di un altro inibitore potente del CYP3A4 come ritonavir, nelfinavir, itraconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

ORODAX 5 mg compresse orodispersibili deve essere assunto per via orale e deve essere succhiato fino a quando sia completamente disintegrato. Può essere preso con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

La solifenacina è controindicata in pazienti con ritenzione urinaria, gravi condizioni gastro-intestinali (compreso megacolon tossico), miastenia grave o glaucoma ad angolo stretto e in pazienti a rischio per tali condizioni.

- Pazienti con ipersensibilità verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 5.2)
- Pazienti con alterazione epatica grave (vedere paragrafo 5.2)
- Pazienti con grave alterazione della funzionalità renale o con insufficienza epatica moderata in trattamento concomitante con un inibitore potente del CYP3A4, per esempio il ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cause diverse di minzione frequente (scompenso cardiaco o malattia renale) devono essere accertate prima del trattamento con ORODAX. In presenza di infezione delle vie urinarie, deve essere attivata una appropriata terapia antibatterica.

ORODAX va usato con cautela nei pazienti con:

- ostruzione allo svuotamento vescicale clinicamente significativa con il rischio di ritenzione urinaria.
- disturbi ostruttivi a carico dell'apparato gastrointestinale.
- rischio di ridotta motilità gastrointestinale.
- grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min; vedere paragrafi 4.2 e 5.2); per tali pazienti la dose giornaliera non deve essere superiore a 5 mg.
- alterazione della funzionalità epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9; vedere paragrafi 4.2 e 5.2), e per tali pazienti la dose giornaliera non deve essere superiore a 5 mg.
- assunzione concomitante di un inibitore potente del CYP3A4, ad esempio ketoconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
- ernia iatale/reflusso gastro-esofageo e/o nel soggetto che assume correntemente farmaci (come i bifosfonati) che possono essere la causa o possono aggravare una esofagite.
- neuropatia su base autonoma.

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

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

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 misure e/o terapie appropriate.

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 misure e/o terapie appropriate.

Il massimo effetto terapeutico di ORODAX può essere valutato non prima di 4 settimane di

ORODAX contiene lattosio. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacologiche

Il trattamento concomitante con altri farmaci con proprietà anticolinergiche può dare origine a effetti terapeutici ed effetti indesiderati più pronunciati. In caso di sospensione del trattamento con ORODAX, 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 e 3A4 derivati da microsomi epatici umani. Pertanto, non si ritiene che la solifenacina possa alterare la clearance dei farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica della solifenacina

Solifenacina viene metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di ketoconazolo (200 mg/die), un inibitore potente del CYP3A4, ha determinato un aumento di due volte dell'AUC della solifenacina, mentre una dose di ketoconazolo di 400 mg al giorno ha determinato un aumento dell'AUC della solifenacina pari a tre volte. Pertanto la dose massima di ORODAX compresse orodispersibili deve essere limitata a 5 mg quando viene impiegato insieme al ketoconazolo o a dosi terapeutiche di altri inibitori potenti del CYP3A4 (come ad esempio ritonavir, nelfinavir, itraconazolo) (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento concomitante con solifenacina e un inibitore potente del CYP3A4 è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave o con insufficienza epatica moderata. Gli effetti dell'induzione enzimatica sulla farmacocinetica della solifenacina e dei suoi metaboliti così come l'effetto di substrati ad alta affinità per il 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 esempio verapamil, diltiazem) e induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina).

Effetti della solifenacina sulla farmacocinetica di altri medicinali

Contraccettivi orali

L'assunzione di ORODAX non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche tra la solifenacina e i contraccettivi orali (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Warfarin

L'assunzione di ORODAX non ha determinato un'alterazione della farmacocinetica degli isomeri *R*-warfarin o *S*-warfarin né del loro effetto sul tempo di protrombina.

Digossina

L'assunzione di ORODAX non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica della digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne che sono entrate in gravidanza durante l'assunzione di solifenacina. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti sulla fertilità, sullo

sviluppo embrionale/fetale o sul parto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per gli esseri umani non è noto. È necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento

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

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

Poiché la solifenacina, analogamente ad altri anticolinergici, può causare annebbiamento della vista e, raramente, sonnolenza e affaticamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati), la capacità di guidare e di usare macchinari può essere influenzata negativamente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

A causa degli effetti farmacologici della solifenacina, ORODAX può produrre effetti indesiderati anticolinergici in forma (generalmente) lieve o moderata. La frequenza degli effetti indesiderati anticolinergici è dose dipendente. La reazione avversa segnalata più frequentemente in seguito al trattamento con ORODAX 5 mg è stata la secchezza delle fauci. 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 secchezza delle fauci si è presentata in generale in forma lieve, rendendo necessaria. La compliance del farmaco si è generalmente rivelata molto elevata (pari a circa il 99%) e circa il 90% dei pazienti trattati con Solifenacin 5 mg ha completato l'intero periodo dello studio di 12 settimane di trattamento.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Classificazioni per sistemi ed 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 ed infestazioni			Infezioni delle vie urinarie Cistite			
Disturbi del sistema immunitario						Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diminuzione dell'appetito* Iperkaliemia*
Disturbi psichiatrici					Allucinazioni* Stato confusionale*	Delirio*
Patologie del sistema nervoso			Sonnolenza Disgeusia	Capogiri* Cefalea*		
Patologie dell'occhio		Visione annebbiata	Occhi secchi			Glaucoma*

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/1.000	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10000 <1/1000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache						Torsione di punta* Prolungamento dell'intervallo QT (ECG)* Fibrillazione atriale* Palpitazioni*, tachicardia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Secchezza nasale			Disfonia*
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Stipsi Nausea Dispepsia Dolori addominali	Reflusso gastroesofageo Secchezza della gola	Ostruzione del colon Occlusione da feci Vomito*		Ileo* Fastidio addominale*
Patologie epatobiliari						Patologia epatica* Test di funzionalità epatica anormale*
Patologie della cute e del tessuto connettivo			Pelle secca	Eruzione cutanea* Prurito*	Eritema multifforme* Orticaria* Angioedema*	Dermatite esfoliativa*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Debolezza muscolare*
Patologie renali e urinarie			Difficoltà della minzione	Ritenzione urinaria		Compromissione renale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Affaticamento Edema periferico			

(*) osservati 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 sospetta 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 colinergici. La dose più alta di solifenacina succinato somministrata accidentalmente ad un paziente è stata 280 mg nell'arco di 5 ore ed ha provocato alterazioni dello stato mentale senza però richiedere l'ospedalizzazione.

Trattamento

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

Come per gli altri anticolinergici, i sintomi possono essere così trattati:

- 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 buio.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antispastici urinari, 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 dei 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 ORODAX alle dosi giornaliere rispettivamente di 5 mg e 10 mg è stato esaminato in vari studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, condotti su uomini e donne con vescica iperattiva.

Come evidenziato dalla tabella seguente, entrambe le dosi giornaliere di ORODAX, ovvero 5 mg e 10 mg, hanno determinato miglioramenti statisticamente significativi degli end point primari e secondari rispetto al placebo. L'efficacia del farmaco si è osservata entro una settimana dall'inizio del trattamento e si stabilizza 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 d'incontinenza; 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 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 5 mg una volta al giorno	Solifenacina 10 mg una volta al giorno	Tolterodine 2 mg due volte al giorno
Numero di minzioni/24 h				
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 percento 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 tenesmo vescicale/24 h				
Media basale	6,3	5,9	6,2	5,4
Riduzione media rispetto al basale	2,0	2,9	3,4	2,1
Variazione percento 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 h				
Media basale	2,9	2,6	2,9	2,3
Riduzione media rispetto al basale	1,1	1,5	1,8	1,1
Variazione percento 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 h				
Media basale	1,8	2,0	1,8	1,9
Riduzione media rispetto al basale	0,4	0,6	0,6	0,5
Variazione percento rispetto ai valori basali	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
N	1005	494	1035	232
valore p*		0,025	<0,001	0.199
Volume evacuato/minzione				
Media basale	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Aumento medio rispetto ai valori basali	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Variazione percento 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 h				
Media basale	3,0	2,8	2,7	2,7
Riduzione media rispetto al basale	0,8	1,3	1,3	1,0
Variazione percento 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 pilota sono stati impiegati ORODAX 10 mg e placebo. In 2 dei 4 studi è stato usato anche ORODAX 5 mg e in uno 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, il numero di pazienti elencati può differire a seconda del parametro e del gruppo di trattamento.

* Valore di "p": significatività statistica contro placebo

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Successivamente all'assunzione delle compresse di ORODAX, 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'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' α_1 -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 litri/h, 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 (4R-idrossi solifenacina) e tre metaboliti inattivi della solifenacina (N-glucuronide, N-ossido e 4R-idrossi-N-ossido).

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di 10 mg di solifenacina (marcata ^{14}C), è stata rilevata la presenza di radioattività per circa il 70% nell'urina e per il 23% nelle feci nei 26 giorni seguenti. Nell'urina circa l'11% della radioattività viene recuperata come sostanza attiva immodificata, circa il 18% come metabolita N-ossido, il 9% come metabolita 4R-idrossi-N-ossido e l'8% come metabolita 4R-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%. Lievi differenze non sono state considerate clinicamente significative.

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

Sesso

La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dal sesso.

Razza

La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dalla razza.

Alterazione della funzionalità renale

La AUC e la C_{max} della solifenacina nei pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità renale non differiscono in modo significativo dalla AUC e dalla C_{max} rilevate nei volontari sani. Nei pazienti con alterazione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) gli effetti dell'esposizione alla solifenacina sono risultati superiori in misura significativa rispetto ai controlli con aumenti della C_{max} circa del 30%, della AUC oltre il 100% e del t_{1/2} oltre il 60%. Tra la clearance della creatinina e la clearance della solifenacina è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa.

Nei pazienti in emodialisi la farmacocinetica non è stata ancora studiata.

Alterazione della funzionalità epatica

La C_{max} nei pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità renale (punteggio Child-Pugh 7-9) non è influenzata, la AUC è aumentata del 60% e la t_{1/2} è raddoppiata. La farmacocinetica della solifenacina nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica 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 safety pharmacology, tossicità per somministrazioni ripetute, fertilità, sviluppo embrio-fetale, genotossicità, potenziale cancerogeno. Negli studi sullo sviluppo pre- e postnatale nei topi, 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 e un ritardo dello sviluppo fisico valutato su base clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Resina polacrilina
Ipromellosa E15 (E464)
Mannitolo
Sucralosio (E955)
Aroma di menta piperita
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Aroma di mentolo
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

6.4 Precauzioni particolari la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMITALIA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.R.L.
VIALE ALCIDE DE GASPERI, 165/B, 95127 CATANIA

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

047865011 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 30 Compresse In Blister Al/Al
047865023 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 50 Compresse In Blister Al/Al
047865035 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 90 Compresse In Blister Al/Al
047865047 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 100 Compresse In Blister Al/Al
047865098 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 3 Compresse In Blister Al/Al
047865100 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 5 Compresse In Blister Al/Al
047865112 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 10 Compresse In Blister Al/Al
047865124 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 20 Compresse In Blister Al/Al
047865136 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 60 Compresse In Blister Al/Al
047865148 - "5 Mg Compresse Orodispersibili" 200 Compresse In Blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORODAX 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Documento reso disponibile da AIFA il 26/03/2024

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).

ORODAX 10 mg compresse orodispersibili
Ciascuna compressa contiene 10 mg di solifenacina succinato, equivalenti a 7,5 mg di solifenacina.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (64,41 mg per compressa)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

ORODAX 10 mg compresse orodispersibili:

Ciascuna compressa da 10 mg è una compressa orodispersibile, rotonda di colore bianco, biconvessa, con diametro di 10 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti, compresi gli anziani

La dose raccomandata è 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 di ORODAX nei bambini non sono ancora state stabilite. Pertanto, ORODAX non deve essere somministrato ai bambini

Pazienti con alterazione della funzionalità renale

Per i pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina >30 ml/min) non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I pazienti con alterazione della funzionalità 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 alterazione della funzionalità epatica

Per i pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I pazienti con alterazione della funzionalità epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9) devono essere trattati con cautela, con una dose non superiore a 5 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori potenti del citocromo P450 3A4

La dose massima di ORODAX deve essere limitata a 5 mg quando il paziente è trattato in contemporanea con ketoconazolo o dosi terapeutiche di un altro inibitore potente del CYP3A4 come ritonavir, nelfinavir, itraconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

ORODAX 5 mg compresse orodispersibili deve essere assunto per via orale e deve essere succhiato fino a quando sia completamente disintegrato. Può essere preso con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

La solifenacina è controindicata in pazienti con ritenzione urinaria, gravi condizioni gastro-intestinali (compreso megacolon tossico), miastenia grave o glaucoma ad angolo stretto e in pazienti a rischio per tali condizioni.

- Pazienti con ipersensibilità verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 5.2)
- Pazienti con alterazione epatica grave (vedere paragrafo 5.2)
- Pazienti con grave alterazione della funzionalità renale o con insufficienza epatica moderata in trattamento concomitante con un inibitore potente del CYP3A4, per esempio il ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cause diverse di minzione frequente (scompenso cardiaco o malattia renale) devono essere accertate prima del trattamento con ORODAX. In presenza di infezione delle vie urinarie, deve essere attivata una appropriata terapia antibatterica.

ORODAX va usato con cautela nei pazienti con:

- ostruzione allo svuotamento vescicale clinicamente significativa con il rischio di ritenzione urinaria.
- disturbi ostruttivi a carico dell'apparato gastrointestinale.
- rischio di ridotta motilità gastrointestinale.
- grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min; vedere paragrafi 4.2 e 5.2); per tali pazienti la dose giornaliera non deve essere superiore a 5 mg.
- alterazione della funzionalità epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9; vedere paragrafi 4.2 e 5.2), e per tali pazienti la dose giornaliera non deve essere superiore a 5 mg.
- assunzione concomitante di un inibitore potente del CYP3A4, ad esempio ketoconazolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
- ernia iatale/reflusso gastro-esofageo e/o nel soggetto che assume correntemente farmaci (come i bifosfonati) che possono essere la causa o possono aggravare una esofagite.
- neuropatia su base autonoma.

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

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

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 misure e/o terapie appropriate.

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 misure e/o terapie appropriate.

Il massimo effetto terapeutico di ORODAX può essere valutato non prima di 4 settimane di

ORODAX contiene lattosio. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacologiche

Il trattamento concomitante con altri farmaci con proprietà anticolinergiche può dare origine a effetti terapeutici ed effetti indesiderati più pronunciati. In caso di sospensione del trattamento con ORODAX, 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 e 3A4 derivati da microsomi epatici umani. Pertanto, non si ritiene che la solifenacina possa alterare la clearance dei farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica della solifenacina

Solifenacina viene metabolizzata dall'isoenzima CYP3A4. La somministrazione concomitante di ketoconazolo (200 mg/die), un inibitore potente del CYP3A4, ha determinato un aumento di due volte dell'AUC della solifenacina, mentre una dose di ketoconazolo di 400 mg al giorno ha determinato un aumento dell'AUC della solifenacina pari a tre volte. Pertanto la dose massima di ORODAX compresse orodispersibili deve essere limitata a 5 mg quando viene impiegato insieme al ketoconazolo o a dosi terapeutiche di altri inibitori potenti del CYP3A4 (come ad esempio ritonavir, nelfinavir, itraconazolo) (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento concomitante con solifenacina e un inibitore potente del CYP3A4 è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave o con insufficienza epatica moderata. Gli effetti dell'induzione enzimatica sulla farmacocinetica della solifenacina e dei suoi metaboliti così come l'effetto di substrati ad alta affinità per il 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 esempio verapamil, diltiazem) e induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina).

Effetti della solifenacina sulla farmacocinetica di altri medicinali

Contraccettivi orali

L'assunzione di ORODAX non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche tra la solifenacina e i contraccettivi orali (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Warfarin

L'assunzione di ORODAX non ha determinato un'alterazione della farmacocinetica degli isomeri *R*-warfarin o *S*-warfarin né del loro effetto sul tempo di protrombina.

Digossina

L'assunzione di ORODAX non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica della digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne che sono entrate in gravidanza durante l'assunzione di solifenacina. Gli studi ATG1126/03/024

sviluppo embrionale/fetale o sul parto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per gli esseri umani non è noto. È necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento

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

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

Poiché la solifenacina, analogamente ad altri anticolinergici, può causare annebbiamento della vista e, raramente, sonnolenza e affaticamento (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati), la capacità di guidare e di usare macchinari può essere influenzata negativamente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

A causa degli effetti farmacologici della solifenacina, ORODAX può produrre effetti indesiderati anticolinergici in forma (generalmente) lieve o moderata. La frequenza degli effetti indesiderati anticolinergici è dose dipendente. La reazione avversa segnalata più frequentemente in seguito al trattamento con ORODAX 5 mg è stata la secchezza delle fauci. 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 secchezza delle fauci si è presentata in generale in forma lieve, rendendo necessaria. La compliance del farmaco si è generalmente rivelata molto elevata (pari a circa il 99%) e circa il 90% dei pazienti trattati con Solifenacin 5 mg ha completato l'intero periodo dello studio di 12 settimane di trattamento.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Classificazioni per sistemi ed 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 ed infestazioni			Infezioni delle vie urinarie Cistite			
Disturbi del sistema immunitario						Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diminuzione dell'appetito* Iperkaliemia*
Disturbi psichiatrici					Allucinazioni* Stato confusionale*	Delirio*
Patologie del sistema nervoso			Sonnolenza Disgeusia	Capogiri* Cefalea*		
Patologie dell'occhio		Visione annebbiata	Occhi secchi			Glaucoma*

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/1.000	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10000 <1/1000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache						Torsione di punta* Prolungamento dell'intervallo QT (ECG)* Fibrillazione atriale* Palpitazioni*, tachicardia*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Secchezza nasale			Disfonia*
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Stipsi Nausea Dispepsia Dolori addominali	Reflusso gastroesofageo Secchezza della gola	Ostruzione del colon Occlusione da feci Vomito*		Ileo* Fastidio addominale*
Patologie epatobiliari						Patologia epatica* Test di funzionalità epatica anormale*
Patologie della cute e del tessuto connettivo			Pelle secca	Eruzione cutanea* Prurito*	Eritema multiforme* Orticaria* Angioedema*	Dermatite esfoliativa*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Debolezza muscolare*
Patologie renali e urinarie			Difficoltà della minzione	Ritenzione urinaria		Compromissione renale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Affaticamento Edema periferico			

(*) osservati 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 sospetta 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 colinergici. La dose più alta di solifenacina succinato somministrata accidentalmente ad un paziente è stata 280 mg nell'arco di 5 ore ed ha provocato alterazioni dello stato mentale senza però richiedere l'ospedalizzazione.

Trattamento

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

Come per gli altri anticolinergici, i sintomi possono essere così trattati:

- 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 buio.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antispastici urinari, 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 dei 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 ORODAX alle dosi giornaliere rispettivamente di 5 mg e 10 mg è stato esaminato in vari studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, condotti su uomini e donne con vescica iperattiva.

Come evidenziato dalla tabella seguente, entrambe le dosi giornaliere di ORODAX, ovvero 5 mg e 10 mg, hanno determinato miglioramenti statisticamente significativi degli end point primari e secondari rispetto al placebo. L'efficacia del farmaco si è osservata entro una settimana dall'inizio del trattamento e si stabilizza 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 d'incontinenza; 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 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 5 mg una volta al giorno	Solifenacina 10 mg una volta al giorno	Tolterodine 2 mg due volte al giorno
Numero di minzioni/24 h				
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 percento 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 tenesmo vescicale/24 h				
Media basale	6,3	5,9	6,2	5,4
Riduzione media rispetto al basale	2,0	2,9	3,4	2,1
Variazione percento 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 h				
Media basale	2,9	2,6	2,9	2,3
Riduzione media rispetto al basale	1,1	1,5	1,8	1,1
Variazione percento 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 h				
Media basale	1,8	2,0	1,8	1,9
Riduzione media rispetto al basale	0,4	0,6	0,6	0,5
Variazione percento rispetto ai valori basali	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
N	1005	494	1035	232
valore p*		0,025	<0,001	0.199
Volume evacuato/minzione				
Media basale	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Aumento medio rispetto ai valori basali	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Variazione percento 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 h				
Media basale	3,0	2,8	2,7	2,7
Riduzione media rispetto al basale	0,8	1,3	1,3	1,0
Variazione percento 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 pilota sono stati impiegati ORODAX 10 mg e placebo. In 2 dei 4 studi è stato usato anche ORODAX 5 mg e in uno 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, il numero di pazienti elencati può differire a seconda del parametro e del gruppo di trattamento.

* Valore di "p": significatività statistica contro placebo

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Successivamente all'assunzione delle compresse di ORODAX, 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'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' α_1 -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 litri/h, 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 (4R-idrossi solifenacina) e tre metaboliti inattivi della solifenacina (N-glucuronide, N-ossido e 4R-idrossi-N-ossido).

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di 10 mg di solifenacina (marcata ^{14}C), è stata rilevata la presenza di radioattività per circa il 70% nell'urina e per il 23% nelle feci nei 26 giorni seguenti. Nell'urina circa l'11% della radioattività viene recuperata come sostanza attiva immodificata, circa il 18% come metabolita N-ossido, il 9% come metabolita 4R-idrossi-N-ossido e l'8% come metabolita 4R-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%. Lievi differenze non sono state considerate clinicamente significative.

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

Sesso

La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dal sesso.

Razza

La farmacocinetica della solifenacina non è influenzata dalla razza.

Alterazione della funzionalità renale

La AUC e la C_{max} della solifenacina nei pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità renale non differiscono in modo significativo dalla AUC e dalla C_{max} rilevate nei volontari sani. Nei pazienti con alterazione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) gli effetti dell'esposizione alla solifenacina sono risultati superiori in misura significativa rispetto ai controlli con aumenti della C_{max} circa del 30%, della AUC oltre il 100% e del t_{1/2} oltre il 60%. Tra la clearance della creatinina e la clearance della solifenacina è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa.

Nei pazienti in emodialisi la farmacocinetica non è stata ancora studiata.

Alterazione della funzionalità epatica

La C_{max} nei pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità renale (punteggio Child-Pugh 7-9) non è influenzata, la AUC è aumentata del 60% e la t_{1/2} è raddoppiata. La farmacocinetica della solifenacina nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica 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 safety pharmacology, tossicità per somministrazioni ripetute, fertilità, sviluppo embrio-fetale, genotossicità, potenziale cancerogeno. Negli studi sullo sviluppo pre- e postnatale nei topi, 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 e un ritardo dello sviluppo fisico valutato su base clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Resina polacrilina
Ipromellosa E15 (E464)
Mannitolo
Sucralosio (E955)
Aroma di menta piperita
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Aroma di mentolo
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

6.4 Precauzioni particolari la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMITALIA INDUSTRIA CHIMICO FARMACEUTICA S.R.L.
VIALE ALCIDE DE GASPERI, 165/B, 95127 CATANIA

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

047865050 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 30 Compresse In Blister Al/Al
047865062 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 50 Compresse In Blister Al/Al
047865074 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 90 Compresse In Blister Al/Al
047865086 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 100 Compresse In Blister Al/Al
047865151 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 3 Compresse In Blister Al/Al
047865163 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 5 Compresse In Blister Al/Al
047865175 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 10 Compresse In Blister Al/Al
047865187 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 20 Compresse In Blister Al/Al
047865199 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 60 Compresse In Blister Al/Al
047865201 - "10 Mg Compresse Orodispersibili" 200 Compresse In Blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO