

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Aristissa 5 mg filmom obalené tablety  
Aristissa 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Aristissa 5 mg, filmom obalené tablety  
Každá tableta obsahuje 5 mg solifenacínium-sukcinátu, čo zodpovedá 3,8 mg solifenacínu.

Aristissa 10 mg, filmom obalené tablety  
Každá tableta obsahuje 10 mg solifenacínium-sukcinátu, čo zodpovedá 7,5 mg solifenacínu.

Pomocné látky so známym účinkom: bezvodá laktóza

Aristissa 5 mg, filmom obalené tablety: Každá tableta obsahuje 104,6 mg bezvodej laktózy

Aristissa 10 mg, filmom obalené tablety: Každá tableta obsahuje 209,1 mg bezvodej laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Aristissa 5 mg, filmom obalené tablety  
Okrúhle svetloružové filmom obalené tablety.

Aristissa 10 mg, filmom obalené tablety  
Okrúhle svetloružové filmom obalené tablety so zlomeným zárezom.  
Tabletu je možné rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba urgentnej inkontinencie a/alebo zvýšenej frekvencie močenia a urgencie, ktorá sa môže vyskytnúť u pacientov so syndrómom hyperaktívneho močového mechúra.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí, vrátane starších osôb*

Odporúčaná dávka je 5 mg solifenacínium-sukcinátu jedenkrát denne. V prípade potreby sa dávka môže zvýšiť na 10 mg solifenacínium-sukcinátu jedenkrát denne.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Aristissa u detí neboli doteraz stanovené. Liek Aristissa sa preto nemá používať u detí.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) sa majú podrobovať liečbe opatrne a užívať nie viac ako 5 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa majú liečiť opatrne a užívať nie viac ako 5 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

#### *Silné inhibítory cytochrómu P450 3A4*

Maximálna dávka lieku Aristissa sa má obmedziť na 5 mg v prípade, ak je pacient súčasne liečený ketokonazolom alebo terapeutickými dávkami iných silných inhibítorov CYP3A4, akými sú ritonavir, nelfinavir, itraconazol (pozri časť 4.5).

#### Spôsob podávania

Aristissa je určená na perorálne užitie, má sa prehltnúť celá a zapiť tekutinou. Nemá sa žuť. Môže sa užívať s jedlom alebo nezávisle od jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Solifenacín je kontraindikovaný u pacientov s retenciou moču, so závažnými gastrointestinálnymi poruchami (vrátane toxického megakolónu), s myasténiou gravis alebo glaukómom s úzkym uhlom a u pacientov s rizikom výskytu týchto stavov.

- Pacienti s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti, ktorí sa podrobujú hemodialýze (pozri časť 5.2).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene a pacienti, ktorí sú liečení silnými inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred začatím liečby liekom Aristissa sa majú zhodnotiť ďalšie príčiny častého močenia (zlyhávanie srdca alebo ochorenie obličiek). V prípade výskytu infekcie močovej sústavy sa má začať príslušná antibakteriálna liečba.

Liek Aristissa sa má podávať opatrne u pacientov s :

- klinicky významnou obštrukciou vývodu z močového mechúra s možným rizikom retencie moču,
- gastrointestinálnou obštrukčnou poruchou,
- rizikom zníženej gastrointestinálnej motility,
- závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min; pozri časti 4.2 a 5.2), u týchto pacientov dávka nemá presiahnuť 5 mg,
- stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9; pozri časti 4.2 a 5.2), u týchto pacientov dávka nemá presiahnuť 5 mg,
- súčasným užívaním silného inhibítora CYP3A4, napr. ketokonazolu (pozri časti 4.2 a 4.5),
- hiátovou prietržou/gastroezofageálnym refluxom a/alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky (napr. bisfosfonáty), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť ezofagitídu,
- autonómnou neuropatiou.

U pacientov s rizikovými faktormi, ako je syndróm dlhého intervalu QT a hypokaliémia v anamnéze, bolo pozorované predĺženie QT intervalu a *torsade de pointes*.

U pacientov s neurogénou príčinou hyperaktivity detruzora sa bezpečnosť a účinnosť tohto lieku zatiaľ nestanovila.

Angioedém s obštrukciou dýchacích ciest bol hlásený u niektorých pacientov užívajúcich

solifenacínium-sukcinát. Pri výskyte angioedému sa má užívanie solifenacínium-sukcinátu ukončiť a má byť podaná vhodná liečba a/alebo prijaté vhodné opatrenia.

Anafylaktické reakcie boli hlásené u niektorých pacientov liečených solifenacínium-sukcinátom. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú anafylaktické reakcie, sa má ukončiť užívanie solifenacínium-sukcinátu a má sa začať s náležitou liečbou a/alebo sa majú prijať vhodné opatrenia.

Maximálny účinok lieku Aristissa je možné stanoviť najskôr po uplynutí 4 týždňov od začiatku jeho užívania.

#### Dôležité informácie týkajúce sa zložiek tohto lieku

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, galaktozémie alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakologické interakcie

Súčasná liečba inými liekmi s anticholinergickými vlastnosťami môže vyústiť do výraznejších terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov. Medzi ukončením liečby liekom Aristissa a začiatkom liečby iným anticholinergickým liekom má uplynúť približne jeden týždeň. Liečebný účinok solifenacínu sa môže znížiť pri súčasnom podávaní agonistov cholinergných receptorov. Solifenacín môže znížiť účinok liekov, ktoré stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, akými sú napríklad metoklopramid a cisaprid.

#### Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* dokázali, že solifenacín pri terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4 odvodené z mikrozómov ľudskej pečene. Preto je nepravdepodobné, že by solifenacín menil klírens liekov metabolizovaných pomocou týchto CYP enzýmov.

#### Účinok iných liekov na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu

Solifenacín sa metabolizuje pomocou CYP3A4. Súčasné podanie ketokonazolu (200 mg/deň), silného inhibítora CYP3A4, viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu AUC solifenacínu, zatiaľ čo podanie ketokonazolu v dávke 400 mg/deň viedlo k trojnásobnému zvýšeniu AUC solifenacínu. Preto má byť maximálna dávka lieku Aristissa obmedzená na 5 mg v prípade, ak je pacient súčasne liečený ketokonazolom alebo terapeutickými dávkami iných silných inhibítora CYP3A4 (napr. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol) (pozri časť 4.2).

Súčasná liečba solifenacínom a silným inhibítorm CYP3A4 je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Vplyv enzymovej indukcie na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu a jeho metabolitov nebol predmetom štúdie, rovnako ako ani vplyv substrátov s vyššou afinitou k CYP3A4 na expozíciu solifenacínu. Keďže solifenacín sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, sú možné farmakokinetické interakcie s inými substrátmi CYP3A4 s vyššou afinitou k CYP3A4 (napr. verapamil, diltiazem) a induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín) .

#### Vplyv solifenacínu na farmakokinetické vlastnosti iných liekov

##### *Perorálne kontraceptíva*

Užívanie lieku Aristissa nepreukázalo žiadnu farmakokinetickú interakciu solifenacínu s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiol/levonorgestrel).

##### *Warfarín*

Užívanie lieku Aristissa nezmenilo farmakokinetické vlastnosti R-warfarínu ani S-warfarínu, ani ich účinok na protrombínový čas.

##### *Digoxín*

Užívanie lieku Aristissa nevykázalo žiaden vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o ženách, ktoré otehotneli počas užívania solifenacínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na plodnosť, embryonálny/fetálny vývoj alebo pôrod (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

##### Laktácia

Údaje o vylučovaní solifenacínu do ľudského mlieka nie sú k dispozícii. U myši sa solifenacín a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka, čo spôsobilo od dávky závislé nedostatočné prospievanie novorodenej myši (pozri časť 5.3). Preto by sa počas obdobia dojčenia malo vyhnúť užívaniu lieku Aristissa.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže solifenacín, tak ako aj iné anticholinergiká, môže spôsobovať rozmazané videnie a menej často ospalosť a únavu (pozri časť 4.8. Nežiaduce účinky), môže mať negatívny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Vzhľadom na farmakologické účinky solifenacínu môže liek Aristissa spôsobiť anticholinergické nežiaduce účinky (obvykle) miernej alebo strednej závažnosti. Frekvencia anticholinergických nežiaducich účinkov je závislá od dávky.

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri užívaní lieku Aristissa bola sucho v ústach. K tejto reakcii došlo u 11 % pacientov, ktorí užívali dávku 5 mg jedenkrát denne, u 22 % pacientov, ktorí užívali dávku 10 mg jedenkrát denne a u 4 % pacientov, ktorí užívali placebo. Závažnosť sucha v ústach bola obvykle mierna a len občas viedla k prerušeniu liečby. *Compliance* lieku bola vo všeobecnosti veľmi vysoká (približne 99 %) a približne 90 % pacientov liečených liekom Aristissa ukončilo celú štúdiu v trvaní 12 týždňov.

##### Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000</b>	<b>Veľmi zriedkavé &lt; 1/10 000</b>	<b>Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)</b>
Infekcie a nákazy			infekcia močových ciest, cystitída			
Poruchy imunitného systému						anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy						znížená chuť do jedla, hyperkaliémia
Psychické poruchy					halucinácie stavy zmätenosti	delírium
Poruchy nervového systému			somnolencia, poruchy vnímania	závrat, bolesť hlavy		

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Menej časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>	<b>Zriedkavé ≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000</b>	<b>Veľmi zriedkavé &lt; 1/10 000</b>	<b>Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)</b>
			chuti			
Poruchy oka		rozmazané videnie	suché oči			glaukóm
Poruchy srdca a srdcovej činnosti						torsade de pointes, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme atriálna fibrilácia, palpitácia, tachykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			sucho v nose			dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach	zápcha, nauzea, dyspepsia, bolesť brucha	gastroezofageálny reflux, sucho v hrdle	obštrukcia hrubého čreva, porucha vyprázdňovania hrubého čreva, vracanie		ileus, tráviace ťažkosti
Poruchy pečene a žlčových ciest						porucha funkcie pečene, neprimerané výsledky testov pečeňových funkcií;
Poruchy kože a podkožného tkaniva			suchá pokožka	pruritus, vyrážka,	multiformný erytém, urtikária, angioedém	exfoliatívna dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojeného tkaniva						svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest			problémy pri močení	retencia moču		porucha funkcie obličiek

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			únava periférny edém			

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

Predávkovanie solifenacínium-sukcinátom môže viesť k ťažkým anticholinergickým účinkom. Najvyššia dávka solifenacínium-sukcinátu náhodne podaná jednému pacientovi bola 280 mg počas 5 hodín a mala za následok zmeny duševného stavu, ktoré nevyžadovali hospitalizáciu.

### Liečba

V prípade predávkovania solifenacínium-sukcinátom sa má pacient liečiť adsorpčným uhlím. Výplach žalúdka pomôže, ak sa vykoná do 1 hodiny, ale nemá sa vyvolávať vracanie.

Tak ako pri ostatných anticholinergikách, príznaky sa môžu liečiť nasledovne:

- Závažné centrálné anticholinergické účinky, ako napr. halucinácie alebo výrazná excitácia: liečba fyzostigmínom alebo karbacholom.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Respiračná nedostatočnosť: liečba umelým dýchaním.
- Tachykardia: liečba beta-blokátormi.
- Retencia moču: liečba katetrizáciou.
- Mydriáza: liečba pilokarpínovými očnými kvapkami a/alebo umiestnenie pacienta do tmavej miestnosti.

Tak ako pri ostatných antimuskarinikách sa má v prípade predávkovania venovať zvláštna pozornosť pacientom so známym rizikom predĺženia QT - intervalu (t.j. pri hypokaliémii, bradykardii a pri súčasnom užívaní liekov, u ktorých je známe, že predlžujú QT-interval) a pacientom s už existujúcim ochorením srdca (t.j. s ischémiou myokardu, arytmiou, kongestívnym zlyhávaním srdca).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na časté močenie a inkontinenciu  
ATC kód: G04BD08.

### Mechanizmus účinku

Solifenacín je kompetitívny špecifický antagonista cholinergných receptorov. Močový mechúr je inervovaný parasympatickými cholinergnými nervami. Acetylcholín kontrahuje hladký sval detruzora prostredníctvom muskarínových receptorov, predovšetkým podtypom M<sub>3</sub>.

Farmakologické štúdie *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že solifenacín je kompetitívny inhibítor muskarínového receptora podtypu M<sub>3</sub>. Ukázalo sa, že solifenacín je navyše špecifickým antagonistom muskarínových receptorov - vykazuje nízku alebo žiadnu afinitu vo vzťahu k rôznym iným testovaným receptorom a testovaným iónovým kanálom.

#### Farmakodynamické účinky

Liečba solifenacínium-sukcinátom v dávkach 5 mg a 10 mg denne bola predmetom niekoľkých dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdií, ktorých sa zúčastnili muži a ženy s hyperaktívnym močovým mechúrom.

Podľa nižšie uvedenej tabuľky obe dávky 5 mg a 10 mg solifenacínium-sukcinátu spôsobili štatisticky významné zlepšenia primárnych a sekundárnych ukazovateľov v porovnaní s placebom. Účinnosť lieku sa prejavila do jedného týždňa od začatia liečby a stabilizuje sa v priebehu 12 týždňov. Dlhodobá otvorená štúdia dokázala, že účinnosť pretrvávala najmenej počas 12 mesiacov. Po 12 týždňoch liečby u približne 50 % pacientov, ktorí pred liečbou trpeli inkontinenciou, došlo k vymiznutiu inkontinencie a navyše 35 % pacientov dosiahlo zníženie frekvencie močenia na menej než 8-krát za deň. Liečenie príznakov hyperaktívneho močového mechúra malo prínos i s ohľadom na hodnotenie kvality života, napríklad na celkové vnímanie zdravia, vnímanie inkontinencie, funkčné obmedzenia, fyzické obmedzenia, spoločenské obmedzenia, emócie, závažnosť symptómov, úroveň závažnosti a spánok/vitalitu.

*Výsledky (súhrn údajov) štyroch kontrolovaných štúdií fázy 3 s dĺžkou trvania liečby 12 týždňov*

	Placebo	Solifenacín 5 mg jedenkrát denne	Solifenacín 10 mg jedenkrát denne	Tolterodín 2 mg dvakrát denne
<b>Počet močení/24 hod.</b>				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	11,9	12,1	11,9	12,1
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	1,4	2,3	2,7	1,9
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
počet	1 138	552	1 158	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,004
<b>Počet epizód urgencie/24 hod.</b>				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	6,3	5,9	6,2	5,4
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	2,0	2,9	3,4	2,1
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
počet	1 124	548	1 151	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,031
<b>Počet epizód inkontinencie/24 hod.</b>				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	2,9	2,6	2,9	2,3
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	1,1	1,5	1,8	1,1
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
počet	781	314	778	157
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,009
<b>Počet epizód nočného močenia (noktúrie)/24 hod.</b>				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	1,8	2,0	1,8	1,9
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
počet	1 005	494	1 035	232
p-hodnota*		0,025	< 0,001	0,199
<b>Objem vylúčeného moču/močenie</b>				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Priemerné zvýšenie v porovnaní s úvodným vyšetrením	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
počet	1 135	552	1 156	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Počet vložiek/24 hod.</b>				

	Placebo	Solifenacín 5 mg jedenkrát denne	Solifenacín 10 mg jedenkrát denne	Tolterodín 2 mg dvakrát denne
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	3,0	2,8	2,7	2,7
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	0,8	1,3	1,3	1,0
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
počet	238	236	242	250
p-hodnota*		< 0,001	< 0,001	0,010

**Poznámka:** V 4 pivotných štúdiách bol použitý liek Solifenacín 10 mg a placebo. V 2 zo 4 štúdií sa použil taktiež liek Solifenacín 5 mg a v jednej štúdií bol použitý tolterodín 2 mg dvakrát denne. V každej jednotlivej štúdií neboli hodnotené všetky parametre a liečené skupiny. Preto sa uvedený počet pacientov môže v závislosti od parametrov a od liečených skupín líšiť.

\* p-hodnota znamená párové porovnanie s placebom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po užití tabliet solifenacínu dosiahne solifenacín maximálnu koncentráciu v plazme ( $C_{max}$ ) po 3 až 8 hodinách.  $t_{max}$  nezávisí od dávky.  $C_{max}$  a plocha pod krivkou (AUC) rastie proporcionálne s dávkou v rozmedzí 5 až 40 mg. Absolútna biologická dostupnosť je približne 90 %.

Prijem potravy neovplyvňuje  $C_{max}$  ani AUC solifenacínu.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem solifenacínu po intravenóznom podaní dosahuje približnú hodnotu 600 l. Solifenacín sa značne (približne z 98 %) viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

### Biotransformácia

Solifenacín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Okrem toho existujú aj alternatívne cesty metabolizácie, ktoré môžu prispieť k metabolizmu solifenacínu. Systémový klírens solifenacínu je približne 9,5 l/h a terminálny polčas solifenacínu je 45 – 68 hodín. Po perorálnom užití bol okrem solifenacínu v plazme identifikovaný jeden farmakologicky aktívny (4R-hydroxysolifenacín) a tri inaktívne metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacínu).

### Eliminácia

Po jednorazovom podaní 10 mg [ $^{14}C$ -označeného]-solifenacínu sa zistilo približne 70 % rádioaktivity v moči a 23 % v stolici počas 26 dní. V moči sa približne 11 % izotopom značenej látky vyskytovalo vo forme nezmenenej aktívnej látky; približne 18 % vo forme N-oxid –metabolitu, 9 % vo forme 4R-hydroxy-N-oxid - metabolitu a 8 % vo forme 4R-hydroxy - metabolitu (aktívny metabolit).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je v rozsahu terapeutických dávok lineárna.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Staršie osoby*

Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od veku pacientov. Štúdie u starších pacientov dokázali, že pôsobenie solifenacínu, vyjadrené vo forme AUC, po podaní solifenacínium-sukcinátu (5 mg a 10 mg jedenkrát denne) bolo podobné u zdravých starších jedincov (vo veku 65 až 80 rokov) a u zdravých mladých jedincov (vo veku do 55 rokov). Stredná hodnota rýchlosti absorpcie vyjadrená ako  $t_{max}$  bola u starších jedincov mierne pomalšia a terminálny polčas bol u starších jedincov približne o 20 % dlhší. Tieto mierne odchýlky sa nepovažujú za klinicky významné.

U detí a dospievajúcich sa farmakokinetické vlastnosti solifenacínu nestanovili.



### *Pohlavie*

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu.

### *Rasa*

Rasa nemá vplyv na farmakokinetické vlastnosti solifenacínu.

### *Porucha funkcie obličiek*

AUC a  $C_{max}$  solifenacínu nemali u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek významne odlišné hodnoty v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min) bola expozícia solifenacínu významne vyššia než u kontrolnej skupiny, pričom došlo k nárastu  $C_{max}$  o približne 30 %, AUC o viac než 100 % a  $t_{1/2}$  o viac než 60 %. Štatisticky významný vzťah bol zistený medzi klírensom kreatinínu a klírensom solifenacínu.

Farmakokinetické vlastnosti u hemodialyzovaných pacientov neboli predmetom štúdie.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) nebola hodnota  $C_{max}$  ovplyvnená, avšak hodnota AUC sa zvýšila o 60 % a hodnota  $t_{1/2}$  sa zdvojnásobila. Farmakokinetické vlastnosti solifenacínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neboli predmetom štúdie.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, fertility, vývinu embrya a plodu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdia pre- a postnatálneho vývoja u myši odhalila, že podávanie solifenacínu matke počas laktácie spôsobilo klinicky významné od dávky závislé zníženie miery prežitia po narodení, nižšiu hmotnosť mláďat a pomalší fyzický rozvoj mláďat. Bez predchádzajúcich klinických prejavov sa vyskytla zvýšená mortalita v závislosti od dávky u mláďat myši, ktorých liečba začala od 10. alebo 21. dňa po narodení dávkami, ktoré dosiahli farmakologický účinok a u oboch skupín bola vyššia mortalita v porovnaní s dospelými jedincami.

U mláďat myši, u ktorých začala liečba 10. deň po pôrode, bola expozícia v plazme vyššia než u dospelých myši, pri liečbe po 21. dni po pôrode bola systémová expozícia porovnateľná s expozíciou u dospelých myši. Klinický dopad zvýšenej mortality u mláďat myši nie je známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety:*

Predželatinovaný kukuričný škrob

Bezvodá laktóza

Hypromelóza

Stearát horečnatý

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

#### *Filmový obal:*

Makrogol 8000

Mastenec

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety sú balené v PVC/hliníkových blistroch.

*Veľkosť balenia Aristissa 5 mg filmom obalené tablety*  
10, 30, 50, 90 alebo 100 tabliet.

*Veľkosť balenia Aristissa 10 mg filmom obalené tablety*  
20, 30, 50, 90 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlín  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Aristissa 5 mg: 73/0072/22-S  
Aristissa 10 mg: 73/0073/22-S

## **9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Aristissa 5 mg  
Dátum prvej registrácie:

Aristissa 10 mg  
Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2022