FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Solifenacina Zentiva 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Solifenacina Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solifenacina Zentiva 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Cada comprimido contiene 5 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 3,8 mg de solifenacina.
Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 149,05 mg de lactosa monohidrato.

Solifenacina Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Cada comprimido contiene 10 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 7,5 mg de solifenacina.
Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 298,10 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Solifenacina Zentiva 5 mg: comprimido recubierto con película de color blanco a amarillento, lenticular, con un diámetro de 8,0-8,2 mm.
Solifenacina Zentiva 10 mg: comprimido recubierto con película de color rosado, lenticular, con un diámetro de 10,0-10,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos, incluidos ancianos
La dosis recomendada es de 5 mg de succinato de solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg de succinato de solifenacina una vez al día.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de solifenacina en niños. Por tanto, solifenacina no se debe utilizar en niños.

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) deben ser tratados con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4
La dosis máxima de succinato de solifenacina deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 por ejemplo ritonavir, nelfinavir, itraconazol (ver sección 4.5).

Forma de administración
Solifenacina se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Solifenacina está contraindicada en pacientes:
- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías.
- sometidos a hemodiálisis (ver sección 5.2).
- con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).
- con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con solifenacina deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.

Solifenacina debe usarse con precaución en pacientes con:
- obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria.
- trastornos obstructivos gastrointestinales.
- riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min; ver sección 4.2 y 5.2), y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9; ver sección 4.2 y 5.2), y las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.
- uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, por ejemplo ketoconazol (ver 4.2 y 4.5).
- hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis.
- neuropatía autonómica.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de Torsades de Pointes en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo preexistente e hipopotasemia.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurógenica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. Si aparece angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con succinato de solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

El máximo efecto de solifenacina puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas
La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con solifenacina antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.
La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

Interacciones farmacocinéticas
Estudios *in vitro* han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 derivadas de microsomas hepáticos humanos. Por tanto, es improbable que solifenacina altere el aclaramiento de los medicamentos metabolizados por dichas enzimas CYP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de solifenacina
Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un potente inhibidor del CYP3A4, duplicó el AUC de solifenacina mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de solifenacina. Por tanto, la dosis máxima de solifenacina deberá limitarse a 5 mg, cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (como ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (ver sección 4.2).El tratamiento simultáneo de solifenacina y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada.

No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de la solifenacina y sus metabolitos ni el efecto de los sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 sobre la exposición de solifenacina. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (como verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoina, carbamazepina).

Efecto de solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos
Anticonceptivos orales
La administración de solifenacina no mostró interacción farmacocinética de solifenacina con los anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel).

Warfarina
La administración de solifenacina no alteró la farmacocinética de *R*-warfarina ni de *S*-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina
La administración de solifenacina no mostró efectos sobre la farmacocinética de digoxina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de datos clínicos sobre mujeres que se hayan quedado embarazadas en tratamiento con solifenacina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre la fertilidad, el desarrollo embrional/fetal ó el parto (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia
No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. En ratones, la solifenacina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche y dieron lugar a un insuficiente desarrollo dosis dependiente de los ratones neonatos (ver sección 5.3). Por consiguiente, debe evitarse el uso de solifenacina durante la lactancia.

Fertilidad
No se dispone de datos sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que solifenacina, al igual de otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa, y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga (ver sección 4.8), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Debido a su efecto farmacológico, solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.
La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia con solifenacina fue sequedad de boca. Se produjo en un 11% de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22% de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4% de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de sequedad de boca fue generalmente leve y sólo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. En general, el cumplimiento terapéutico fue muy elevado (aproximadamente el 99%) y aproximadamente un 90% de los pacientes tratados con solifenacina completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas
La tabla siguiente resume las reacciones adversas al medicamento de solifenacina divididas en grupos según la terminología de MedDRA junto con su frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10000 a < 1/1000); muy raras (< 1/10000), frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Efecto adversos**
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto urinario Cistitis
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Apetito disminuido* Hiperpotasemia*
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Alucinaciones* Estado de confusión*
	Frecuencia no conocida	Delirio*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia Disgeusia
	Raras	Mareo* Dolor de cabeza*
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes	Ojos secos
	Frecuencia no conocida	Glaucoma*
Trastornos cardiacos	Frecuencia no conocida	Torsades de Pointes* Intervalo QT del electrocardiograma prolongado* Fibrilación auricular* Palpitaciones* Taquicardia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Sequedad nasal
	Frecuencia no conocida	Disfonía*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca
	Frecuentes	Estreñimiento Náuseas Dispepsia Dolor abdominal
	Poco frecuentes	Enfermedades de reflujo gastroesofágico Garganta seca
	Raras	Obstrucción colónica Impactación fecal Vómitos*
	Frecuencia no conocida	Íleo* Molestia abdominal*
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Trastorno hepático* Prueba anormal de función hepática*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Piel seca
	Raras	Prurito* Erupción cutánea*
	Muy raras	Eritema multiforme* Urticaria* Angioedema*
	Frecuencia no conocida	Dermatitis exfoliativa*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Pérdida de fuerza muscular*
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Dificultad de micción
	Raras	Retención urinaria
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes	Cansancio Edema periférico

*observados a partir de la comercialización

<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas
La sobredosis con succinato de solifenacina puede producir potencialmente efectos anticolinérgicos graves. La dosis más alta de succinato de solifenacina administrada accidentalmente a un único paciente fue de 280 mg durante un periodo de 5 horas, produciendose cambios en el estado mental que no requirieron hospitalización.

Tratamiento
En caso de sobredosis con succinato de solifenacina el paciente debe ser tratado con carbón activo. El lavado gástrico es útil si se realiza dentro de la hora siguiente, pero no debe inducirse el vómito.
Como ocurre con otros anticolinérgicos, los síntomas pueden tratarse de la siguiente manera:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves como alucinaciones o excitación pronunciada: debe tratarse con fisostigmina o carbacol.
- Convulsiones o excitación pronunciada: debe tratarse con benzodiacepinas.
- Insuficiencia respiratoria: debe tratarse con respiración artificial.
- Taquicardia: debe tratarse con betabloqueantes.
- Retención urinaria: debe tratarse con sondaje.
- Midriasis: debe tratarse con un colirio de pilocarpina y/o colocando al paciente en una habitación oscura.

Al igual que con otros antimuscarínicos, en caso de sobredosis, se debe prestar atención específica a pacientes con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT (es decir, hipocalemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardiacas relevantes preexistentes (como isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos, fármacos para la frecuencia urinaria e incontinencia Código ATC: G04BD08.

Mecanismo de acción
Solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico.
La vejiga urinaria está inervada por nervios colinérgicos parasimpáticos. La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor mediante los receptores muscarínicos, de los cuales, el subtipo M_3 está implicado de forma predominante. Los estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* indican que la solifenacina es un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos subtipo M_3. Además, la solifenacina ha demostrado ser un antagonista específico de los receptores muscarínicos mostrando baja o ninguna afinidad por otros diversos receptores y por los canales iónicos analizados.

Efectos farmacodinámicos
El tratamiento con solifenacina administrado en dosis de 5 mg y 10 mg al día se estudió en varios ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados, realizados en hombres y mujeres con vejiga hiperactiva.
Como se muestra en la tabla siguiente, tanto las dosis de 5 mg como las de 10 mg de solifenacina produjeron mejorías estadísticamente significativas en los parámetros primarios y secundarios en comparación con placebo. Se observó eficacia a partir de la primera semana tras comenzar con el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento, estabilizándose durante un periodo de 12 semanas. Un estudio abierto a largo plazo demostró que la eficacia se mantenía durante al menos 12 meses. Después de 12 semanas de tratamiento aproximadamente un 50% de los pacientes que padecían incontinencia antes del tratamiento, dejaron de padecerla y, además, un 35% de los pacientes alcanzó una frecuencia de micción de menos de 8 micciones por día. El tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva además produce un efecto beneficioso sobre varias medidas de calidad de vida, como la percepción de salud general, impacto de la incontinencia, limitaciones de funciones, limitaciones físicas, limitaciones sociales, emociones, intensidad de los síntomas, medidas de gravedad y sueño/energía.

Resultados (datos agrupados) de cuatro estudios controlados fase III con una duración de tratamiento de 12 semanas

	Placebo	**Solifenacina 5 mg 1 vez al día**	**Solifenacina 10 mg 1 vez al día**	**Tolterodina 2 mg 2 veces al día**
Nº de micciones/24 h				
Media basal Reducción media desde el inicio % cambio desde el inicio n Valor p*	11,9 1,4 (12%) 1138	12,1 2,3 (19%) 552 < 0,001	11,9 2,7 (23%) 1158 < 0,001	12,1 1,9 (16%) 250 0,004
Nº de episodios de urgencia/24 h				
Media basal Reducción media desde el inicio % cambio desde el inicio n Valor p*	6,3 2,0 (32%) 1124	5,9 2,9 (49%) 548 < 0,001	6,2 3,4 (55%) 1151 < 0,001	5,4 2,1 (39%) 250 0,031
Nº de episodios de incontinencia/24 h				
Media basal Reducción media desde el inicio % cambio desde el inicio n Valor p*	2,9 1,1 (38%) 781	2,6 1,5 (58%) 314 < 0,001	2,9 1,8 (62%) 778 < 0,001	2,3 1,1 (48%) 157 0,009
Nº de episodios de nocturia/24 h				
Media basal Reducción media desde el inicio % cambio desde el inicio n Valor p*	1,8 0,4 (22%) 1005	2,0 0,6 (30%) 494 0,025	1,8 0,6 (33%) 1035 < 0,001	1,9 0,5 (26%) 232 0,199
Volumen evacuado/micción				
Media basal Reducción media desde el inicio % cambio desde el inicio n Valor p*	166 ml 9 ml (5%) 1135	146 ml 32 ml (21%) 552 < 0,001	163 ml 43 ml (26%) 1156 < 0,001	147 ml 24 ml (16%) 250 < 0,001
Nº de compresas/24 h				
Media basal	3,0	2,8	2,7	2,7

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reducción media desde el inicio % cambio desde el inicio n Valor p*	0,8 (27%) 238	1,3 (46%) 236 < 0,001	1,3 (48%) 242 < 0,001	1,0 (37%) 250 0,010

Nota: En 4 de los estudios fundamentales, se usó solifenacina 10 mg y placebo. En 2 de los 4 estudios se empleó además solifenacina 5 mg y en uno de estos estudios incluyó tolterodina 2 mg dos veces/día.

No todos los parámetros ni grupos de tratamiento se evaluaron en cada estudio individual. Por tanto, las cifras de pacientes que se indican pueden presentar desviaciones por parámetro y grupo de tratamiento.

* Valor de p para la comparación por parejas frente a placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de tomar solifenacina comprimidos, las concentraciones plasmáticas máximas de solifenacina ($C_{máx}$) se alcanzan después de 3 a 8 horas. El $t_{máx}$ es independiente de la dosis. La $C_{máx}$ y el área bajo la curva (AUC) aumentan en proporción a la dosis entre 5 y 40 mg. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 90%. La ingesta de alimentos no afecta a la $C_{máx}$ ni al AUC de solifenacina.

Distribución

El volumen de distribución aparente de solifenacina tras la administración intravenosa es aproximadamente 600 litros. Solifenacina se une en gran medida (aproximadamente un 98%) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1.

Biotransformación

Solifenacina es ampliamente metabolizada por el hígado, principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). No obstante, existen vías metabólicas alternativas que pueden contribuir al metabolismo de solifenacina. El aclaramiento sistémico de solifenacina es de alrededor de 9,5 l/h y la semivida terminal es de 45-68 horas. Después de la dosificación oral, se ha identificado en el plasma un metabolito farmacológicamente activo (4*R*-hidroxi solifenacina) y tres inactivos (*N*-glucurónido, *N*-óxido y 4*R*-hidroxi-*N*-óxido de solifenacina), además de la solifenacina.

Eliminación

Después de una administración única de 10 mg de solifenacina [marcada con ^{14}C], aproximadamente el 70% de la radiactividad se detectó en orina y un 23% en heces durante 26 días. En orina, aproximadamente un 11% de la radiactividad se recuperó como sustancia activa inalterada; alrededor de un 18% como el metabolito *N*-óxido, 9% como el metabolito 4*R*-hidroxi-*N*-óxido y 8% como el metabolito 4*R*-hidroxi (metabolito activo).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis terapéutica.

Otras poblaciones especiales

Ancianos

No se precisa ajuste de la dosificación en función de la edad del paciente. Los estudios en ancianos han demostrado que la exposición a solifenacina, expresada como el AUC, después de la administración de succinato de solifenacina (5 mg y 10 mg una vez al día) fue similar en sujetos ancianos sanos (edades entre 65 y 80 años) y en sujetos jóvenes sanos (edad inferior a 55 años). La velocidad media de la absorción expresada como $t_{máx}$ fue ligeramente más lenta en los ancianos y la semivida terminal fue aproximadamente un 20% más larga en los ancianos. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.
No se ha establecido la farmacocinética de solifenacina en niños ni adolescentes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sexo
La farmacocinética de solifenacina no está influenciada por el sexo.

Raza
La farmacocinética de solifenacina no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal
El AUC y la $C_{máx}$ de solifenacina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, no fue significativamente diferente de la observada en voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) la exposición a solifenacina fue significativamente mayor que en los controles con incrementos de aproximadamente un 30% en la $C_{máx}$, de más del 100% en el AUC y de más del 60% en el $t_{½}$. Se observó una relación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de solifenacina.
No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) la $C_{máx}$ no se vió afectada, el AUC aumentó un 60% y el $t_{½}$ se duplicó. No se ha estudiado la farmacocinética de solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, fertilidad, desarrollo embriofetal, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de desarrollo pre- y postnatal en ratones, el tratamiento con solifenacina de la madre durante la lactancia causó un índice de supervivencia postpartum inferior y dosis-dependiente, disminución del peso de las crías y desarrollo físico más lento a niveles clínicamente relevantes. Se observó un aumento de la mortalidad dosis dependiente en ratones jóvenes, sin signos clínicos anteriores, que comenzaron a tratarse el día 10 o el día 21 de vida, con dosis que suponen un efecto farmacológico. La mortalidad en los dos grupos de ratones jóvenes fue más elevada que en los ratones adultos. La exposición plasmática en los ratones jóvenes que comenzaron a tratarse el día 10 de vida fue superior a la de los ratones adultos; la exposición sistémica desde el día 21 de vida en adelante fue comparable a la de los ratones adultos. Se desconocen las implicaciones clínicas del aumento de la mortalidad en ratones jóvenes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

<u>Núcleo del comprimido:</u>
Almidón de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Estearato de magnesio

<u>Cubierta pelicular:</u>
Macrogol 6000
Talco
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido férrico amarillo (E172)- Solifenacina Zentiva 5 mg
Óxido férrico rojo (E172)- Solifenacina Zentiva 10 mg

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de OPA/Al/PVC/Al.

Tamaños de los envases: 10, 30, 50, 90, 100 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Solifenacina Zentiva 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 83580
Solifenacina Zentiva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 83581

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2018

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios