

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Solifenacina succinato Qilu 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Solifenacina succinato Qilu 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solifenacina succinato Qilu 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 3,8 mg de solifenacina.

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato (105 mg).

Solifenacina succinato Qilu 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de succinato de solifenacina, equivalente a 7,5 mg de solifenacina.

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato (100 mg)

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Solifenacina succinato Qilu 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo claro, con la inscripción «23» grabada en una cara.

Solifenacina succinato Qilu 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color rosa claro, con la inscripción «24» grabada en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o el 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 los pacientes de edad avanzada*

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

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Solifenacina succinato comprimidos recubiertos con película en niños. Por tanto, Solifenacina succinato comprimidos recubiertos con película no se debe utilizar en niños.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se precisa un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  30 ml/min), y estos no deben recibir más de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh de 7 a 9), y estos no debe recibir más de 5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

#### *Inhibidores potentes del citocromo P450 3A4*

La dosis máxima de succinato de solifenacina se debe limitar a 5 mg cuando se trate al paciente de forma simultánea con ketoconazol o dosis terapéuticas de otros inhibidores potentes del CYP3A4, como ritonavir, nelfinavir o itraconazol (ver sección 4.5).

#### Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de succinato de solifenacina se deben tomar por vía oral y se deben tragar enteros con la ayuda de líquidos. Se puede tomar con o sin alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- La solifenacina está contraindicada en pacientes que padezcan retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (lo que incluye megacolon tóxico), miastenia grave o glaucoma de ángulo cerrado, así como en aquellos que presenten un riesgo de padecer estas dolencias.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que se sometan a hemodiálisis (ver sección 5.2).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).
- Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada y que estén recibiendo tratamiento con un inhibidor de la CYP3A4 potente, como por ejemplo, el ketoconazol (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Antes de iniciar el tratamiento con solifenacina, se deben evaluar otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si existe una infección de las vías urinarias, se debe instaurar un tratamiento antibiótico adecuado.

La solifenacina se debe utilizar con precaución en pacientes con:

- Obstrucción clínicamente significativa del flujo urinario, con riesgo de retención urinaria.
- Trastornos gastrointestinales obstructivos.
- Riesgo de motilidad gastrointestinal reducida.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  30ml/min; ver secciones 4.2 y 5.2), y las dosis no deben sobrepasar los 5 mg en estos pacientes.
- Insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9; ver secciones 4.2 y 5.2), y las dosis no deben sobrepasar los 5 mg en estos pacientes.
- Uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, como ketoconazol(ver secciones 4.2 y 4.5).
- Hernia de hiato/reflujo gastroesofágico y/o que estén tomando de forma simultánea medicamentos que pueden provocar o exacerbar la esofagitis (como los bisfosfonatos).
- Neuropatía autonómica.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* en pacientes que presentaban factores de riesgo, como síndrome de QT largo preexistente e hipopotasemia.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de origen neurógeno.

Solifenacina succinato Qilu 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.

En algunos pacientes que estaban en tratamiento con succinato de solifenacina se han observado casos de angioedema, acompañado de obstrucción de las vías respiratorias. En el caso de que se produzca angioedema, se debe suspender el tratamiento con succinato de solifenacina y tomar las medidas necesarias e instaurar el tratamiento adecuado.

En algunos pacientes que habían sido tratados con succinato de solifenacina se han notificado casos de reacción anafiláctica. En aquellos pacientes que experimenten reacciones anafilácticas, se debe suspender el tratamiento con succinato de solifenacina y tomar las medidas necesarias e instaurar el tratamiento adecuado.

El efecto máximo de solifenacina se puede determinar transcurridas 4 semanas como mínimo.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Interacciones farmacodinámicas

La administración simultánea con otros medicamentos que posean propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados.

Antes de comenzar el tratamiento con otro anticolinérgico, se debe dejar transcurrir un plazo aproximado de una semana después de interrumpir el tratamiento con solifenacina. El efecto terapéutico de la solifenacina se puede ver reducido por la administración simultánea de agonistas de los receptores colinérgicos. La solifenacina puede reducir el efecto de medicamentos que estimulen la motilidad del tracto gastrointestinal, como la metoclopramida y la cisaprida.

##### Interacciones farmacocinéticas

En los estudios *in vitro* se ha demostrado que, con concentraciones terapéuticas, la solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4 procedentes de los microsomas hepáticos humanos. Por lo tanto, es poco probable que la solifenacina altere la eliminación de los fármacos que sean metabolizados por estas enzimas del citocromo P450.

##### Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de la solifenacina

La solifenacina es metabolizada por la CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un potente inhibidor de la CYP3A4, duplicó el AUC de la solifenacina, mientras que con una dosis de 400 mg/día de ketoconazol, el AUC de la solifenacina se triplicó. Por tanto, la dosis máxima de solifenacina se debe limitar a 5 mg cuando se trate al paciente de forma simultánea con ketoconazol o dosis terapéuticas de otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ritonavir, nelfinavir e itraconazol) (ver sección 4.2).

El tratamiento simultáneo de solifenacina e inhibidores potentes de la 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 sustratos de la CYP3A4 con mayor afinidad sobre la exposición de la solifenacina. Puesto que la solifenacina es metabolizada por la CYP3A4, es posible que se produzcan interacciones farmacocinéticas con otros sustratos de la CYP3A4 con una mayor afinidad (p. ej., verapamilo, diltiazem) y con inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenitoína y carbamazepina).

##### Efecto de la solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

###### *Anticonceptivos orales*

La administración de solifenacina no mostró ninguna interacción farmacocinética de solifenacina sobre los anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

#### *Warfarina*

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

#### *Digoxina*

La administración de solifenacina no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de datos clínicos de mujeres que se quedaran embarazadas mientras estaban tomando solifenacina. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos sobre la fertilidad, el desarrollo embrionario/fetal ni el parto (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en los seres humanos. Se debe tener precaución cuando se prescriba 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 provocaron un retraso del desarrollo en los ratones recién nacidos dependiente de la dosis (ver sección 5.3). Por lo tanto, se debe evitar 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 la solifenacina, al igual que otros anticolinérgicos, puede provocar visión borrosa y, con menor frecuencia, 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

Dado el efecto farmacológico de la solifenacina, la solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en términos generales) leves o moderados. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.

La reacción adversa que se ha notificado con una mayor frecuencia con solifenacina fue la sequedad de boca. Se produjo en el 11 % de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en el 22 % de los pacientes que recibieron 10 mg una vez al día y en el 4 % de los que recibieron placebo. La gravedad de la sequedad de boca fue leve, por lo general, y solo ocasionalmente condujo a la interrupción del tratamiento. En términos generales, el cumplimiento terapéutico fue muy alto (alrededor del 99 %), y aproximadamente el 90 % de los pacientes tratados con solifenacina finalizaron todo el período del estudio de 12 semanas de tratamiento.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a 1/1.000)	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario Cistitis			
Trastornos del sistema inmunológico						Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Apetito disminuido* Hiperpotasemia*
Trastornos psiquiátricos					Alucinaciones* Estado confusional*	Delirio*
Trastornos del sistema nervioso			Somnolencia Disgeusia	Mareo*, Cefalea*		
Trastornos oculares		Visión borrosa	Ojo seco			Glaucoma*
Trastornos cardíacos						<i>Torsade de pointes</i> * Intervalo QT del electrocardiograma prolongado* Fibrilación auricular* Palpitaciones* Taquicardia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sequedad nasal			Disfonía*
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Estreñimiento Náuseas Dispepsia Dolor abdominal	Enfermedades por reflujo gastroesofágico Garganta seca	Obstrucción colónica Impactación fecal, vómitos*		Íleo* Molestias abdominales*
Trastornos hepatobiliares						Trastorno hepático* Prueba de función hepática anormal*
Trastornos de la piel y del tejido			Piel seca	Prurito*, erupción*	Eritema multiforme*, urticaria*,	Dermatitis exfoliativa*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a 1/1.000)	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
subcutáneo					angioedema*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Debilidad muscular*
Trastornos renales y urinarios			Dificultad para orinar	Retención urinaria		Insuficiencia renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga, edema periférico			

\*Observados tras la comercialización.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas

La sobredosis con succinato de solifenacina puede provocar efectos anticolinérgicos graves. La dosis más alta de succinato de solifenacina administrada accidentalmente a un solo paciente fue de 280 mg en un período de 5 horas y tuvo como resultado cambios en el estado mental que no precisaron la hospitalización.

##### Tratamiento

En el caso de que se produzca una sobredosis con succinato de solifenacina, se debe tratar al paciente con carbón activado. El lavado gástrico es útil si se lleva a cabo en el plazo de 1 hora, pero no se debe inducir el vómito.

Al igual que con otros anticolinérgicos, los síntomas se pueden tratar del siguiente modo:

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

Al igual que con otros antimuscarínicos, en el caso de sobredosis, se debe prestar una atención especial a los pacientes que tengan un riesgo conocido de prolongación del intervalo QT (es decir, hipopotasemia, bradicardia y administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT) y cardiopatías preexistentes importantes (es decir, isquemia miocárdica, arritmia e insuficiencia cardíaca congestiva).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, Antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04B D08.

#### Mecanismo de acción

La solifenacina es un antagonista competitivo específico de los receptores colinérgicos.

#### Efectos farmacodinámicos

La vejiga urinaria está inervada por nervios colinérgicos parasimpáticos. La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor a través de los receptores muscarínicos, de los cuales, el subtipo M3 es el que más implicado está. Los estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* indican que la solifenacina es un inhibidor competitivo del receptor muscarínico del subtipo M3. Además, la solifenacina mostró ser un antagonista específico de los receptores muscarínicos, al mostrar una afinidad baja o nula por otros receptores y canales iónicos analizados.

#### Eficacia clínica y seguridad

El tratamiento con dosis diarias de solifenacina de 5 mg y 10 mg se ha estudiado en varios ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados que se han llevado a cabo en pacientes de ambos sexos con vejiga hiperactiva.

Tal como se muestra en la tabla siguiente, tanto la dosis de 5 mg como la 10 mg de solifenacina produjeron mejoras estadísticamente significativas en las variables principales y secundarias, en comparación con el placebo. La eficacia se observó en el plazo de una semana tras el inicio del tratamiento y se estabilizó a lo largo de un período de 12 semanas. Un estudio abierto a largo plazo demostró que la eficacia se mantuvo durante al menos 12 meses. Transcurridas 12 semanas de tratamiento, aproximadamente el 50 % de los pacientes que padecían incontinencia antes del tratamiento ya no tenían episodios de incontinencia y, además, el 35 % de los pacientes lograron una frecuencia de micción de menos de 8 micciones al día. El tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva también produce un beneficio sobre varias medidas de la calidad de vida, como la percepción general de la salud, el impacto de la incontinencia, las limitaciones de funciones, las limitaciones físicas, las limitaciones sociales, las emociones, la gravedad de los síntomas, las medidas de la gravedad y el sueño/energía.

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

	Placebo	Succinato de solifenacina 5 mg 1 vez/día	Succinato de solifenacina 10 mg 1 vez/día	Tolterodina 2 mg 2 veces/día
<b>N.º de micciones/24 h</b>				
Valor basal medio	11,9	12,1	11,9	12,1
Reducción media respecto al valor basal	1,4	2,3	2,7	1,9
% de cambio respecto al valor basal	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
Valor p*		<0,001	<0,001	0,004
<b>N.º de episodios de urgencia/24 h</b>				
Valor basal medio	6,3	5,9	6,2	5,4
Reducción media respecto al valor basal	2,0	2,9	3,4	2,1
% de cambio respecto al valor basal	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
Valor p*				



	Placebo	Succinato de solifenacina 5 mg 1 vez/día	Succinato de solifenacina 10 mg 1 vez/día	Tolterodina 2 mg 2 veces/día
		<0,001	<0,001	0,031
<b>N.º de episodios de incontinencia/24 h</b>				
Valor basal medio	2,9	2,6	2,9	2,3
Reducción media respecto al valor basal	1,1	1,5	1,8	1,1
% de cambio respecto al valor basal	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n				
Valor <i>p</i> *	781	314 <0,001	778 <0,001	157 0,009
<b>N.º de episodios de nicturia/24 h</b>				
Valor basal medio	1,8	2,0	1,8	1,9
Reducción media respecto al valor basal	0,4	0,6	0,6	0,5
% de cambio respecto al valor basal	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n				
Valor <i>p</i> *	1005	494 0,025	1035 <0,001	232 0,199
<b>Volumen evacuado/micción</b>				
Valor basal medio	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Aumento medio respecto al valor basal	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% de cambio respecto al valor basal	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n				
Valor <i>p</i> *	1135	552 <0,001	1156 <0,001	250 <0,001
<b>N.º de compresas higiénicas/24 h</b>				
Valor basal medio	3,0	2,8	2,7	2,7
Reducción media respecto al valor basal	0,8	1,3	1,3	1,0
% de cambio respecto al valor basal	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n				
Valor <i>p</i> *	238	236 <0,001	242 <0,001	250 0,010

Nota: En cuatro de los estudios pivotaes, se emplearon 10 mg de succinato de solifenacina y placebo. En dos de los cuatro estudios, también se usó la dosis de 5 mg de succinato de solifenacina, y uno de los estudios incluyó tolterodina 2 mg 2 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 podrían variar según el parámetro y el grupo de tratamiento.

\*Valor de *p* de la comparación por parejas respecto al placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de la administración de solifenacina, las concentraciones plasmáticas máximas de solifenacina ( $C_{max}$ ) se alcanzan a las 3-8 horas. El  $t_{max}$  es independiente de la dosis. La  $C_{max}$  y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis entre 5 y 40 mg.

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 90 %.



La ingesta de alimentos no afecta a la  $C_{max}$  ni al AUC de la solifenacina.

### Distribución

El volumen de distribución aparente de la solifenacina tras la administración por vía intravenosa es de alrededor de 600 L. La solifenacina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 98 %), principalmente a la  $\alpha$ -1-gluco proteína ácida.

### Biotransformación

La solifenacina se metaboliza extensamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). No obstante, existen otras rutas metabólicas que pueden contribuir al metabolismo de la solifenacina. La eliminación sistémica de la solifenacina es de alrededor de 9,5 L/h, y su semivida terminal, de 45-68 horas. Después de la administración por vía oral, en el plasma, además de solifenacina, se han identificado un metabolito farmacológicamente activo (4R-hidroxisolifenacina) y tres metabolitos inactivos (*N*-glucurónido, *N*-óxido y 4R-hidroxi-*N*-óxido de solifenacina).

### Eliminación

Después de la administración única de 10 mg de solifenacina radiomarcada con  $^{14}C$ , alrededor del 70 % de la radioactividad se detectó en orina, y el 23 %, en las heces, después de 26 días. En la orina, aproximadamente el 11 % de la radioactividad se recupera en forma del principio activo inalterado, alrededor del 18 % en forma del metabolito *N*-óxido, el 9 % en forma del metabolito 4R-hidroxi-*N*-óxido y el 8 %, en forma del metabolito 4R-hidroxi (metabolito activo).

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética es lineal dentro del intervalo de dosis terapéutica.

### Otras poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

La farmacocinética de la solifenacina no se ha establecido en niños ni adolescentes.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad del paciente. Los estudios realizados en población de edad avanzada han mostrado que la exposición a la solifenacina, expresada como el AUC, después de la administración de succinato de solifenacina (5 mg y 10 mg una vez al día) fue semejante en los pacientes de edad avanzada sanos (edades comprendidas entre 65 y 80 años) y los sujetos jóvenes sanos (edades de menos de 55 años). La tasa de absorción media, expresada como  $t_{max}$  fue ligeramente más lenta en la población de edad avanzada, y la semivida terminal fue aproximadamente un 20 % más prolongada en esta población de pacientes. Se consideró que estas modestas diferencias no tenían relevancia clínica.

#### *Sexo*

La farmacocinética de la solifenacina no se ve afectada por el sexo.

#### *Raza*

La farmacocinética de la solifenacina no se ve afectada por la raza.

#### *Insuficiencia renal*

El AUC y la  $C_{max}$  de la solifenacina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada no difirieron de forma significativa de los de los voluntarios sanos. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min), la exposición a la solifenacina fue significativamente mayor que la de los controles con aumentos de la  $C_{max}$  de alrededor del 30 %, AUC de más del 100 % y  $t_{1/2}$  de más del 60 %. 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  $C_{max}$  no se ve afectada, el AUC aumentó un 60 %, y el  $t_{1/2}$  se duplicó. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, fertilidad, desarrollo embriofetal, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios del desarrollo pre y posnatal realizados en ratones, el tratamiento de la madre con solifenacina durante la lactancia provocó una tasa de supervivencia posparto más baja y dependiente de la dosis, una reducción del peso de las crías y un desarrollo físico más lento a niveles clínicamente relevantes.

En ratones jóvenes que fueron tratadas desde el día 10 o 21 después del nacimiento se produjo un aumento de la mortalidad relacionada con la dosis en ausencia de signos clínicos previos, con dosis que lograron un efecto farmacológico, y los dos grupos tuvieron una mayor mortalidad, en comparación con los ratones adultos. En los ratones jóvenes que fueron tratadas desde el día 10 posnatal, la exposición plasmática fue más alta que la de los ratones adultos; desde el día 21 posnatal en adelante, la exposición sistémica fue comparable a la de los ratones adultos. Se desconocen las implicaciones clínicas que pueda tener el aumento de la mortalidad en los ratones jóvenes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Hipromelosa (5 cps)  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

Talco  
Hipromelosa (6 cps)  
Macrogol 8000 (comprimido de 5 mg)  
Macrogol 6000 (comprimido de 10 mg)  
Dióxido de titanio (E-171)  
Óxido de hierro amarillo (E-172) (comprimido de 5 mg)  
Óxido de hierro rojo (E-172) (comprimido de 10 mg)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

Fascos de 30, 90 y 100 comprimidos: una vez abiertos los fascos, los comprimidos se pueden conservar durante 3 meses. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Frasco de 2000 comprimidos: una vez abiertos los fascos, los comprimidos se pueden conservar durante 6 meses. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos están envasados en blísteres de PVC/Aluminio o en frascos de HDPE con tapón de PP.

Tamaños de envase en blísteres: blíster de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 y 200 comprimidos.

Tamaños de envase en frascos: frascos de 30, 90, 100 y 2000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

QILU PHARMA SPAIN S.L.  
Paseo de la Castellana, 40,  
Planta 8, 28046 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Marzo 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2019