

Reacciones adversas:

Debido al efecto farmacológico de 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.

Sobredosisificación

La dosis más alta de succinato de solifenacina administrada a voluntarios fue de 100 mg en una dosis única. A esta dosis, las reacciones adversas más frecuentes fueron, cefalea (leve), sequedad de boca (moderada), mareo (moderado), somnolencia (leve) y visión borrosa (moderada).

No se comunicaron casos de sobredosis aguda. En caso de sobredosis con succinato de solifenacina el paciente debe ser tratado con carbón activo. Puede efectuarse lavado gástrico, 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 benzodiazepinas.

- 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, hipocalcemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (como, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva).

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con: Centro de Referencia Toxicológica Centro de Intoxicaciones: Marque (011) si reside en el interior del país: 4962-2247 ó 4962-6666.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: Marque (011) si reside en el interior del país: 4801-5555.

Presentación: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Conservación

Mantener a temperatura ambiente, al abrigo de la luz hasta 30°C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N° 56.031
Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Buenos Aires
E-1977-01 / D2288 / Act.02/2012

4

 CASASCO

SOLIFEN[®]



SOLIFENACINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de SOLIFEN (SOLIFENACINA 5 mg) contiene: solifenacina succinato 5,00 mg. Excipientes: almidón de maíz 12,60 mg, lactosa 56,20 mg; povidona K-30 2,70 mg; almidón glicolato sódico 6,30 mg; crospovidona 6,30 mg; estearato de magnesio 0,90 mg; opadry II blanco 2,10 mg; talco 0,45 mg; polietilenglicol 6000 0,45 mg.

Cada comprimido recubierto de SOLIFEN (SOLIFENACINA 10 mg) contiene: solifenacina succinato 10,00 mg. Excipientes: almidón de maíz 25,20 mg; lactosa 112,40 mg; povidona K-30 5,40 mg; almidón glicolato sódico 12,60 mg; crospovidona 12,60 mg; estearato de magnesio 1,80 mg; opadry II blanco 4,20 mg; talco 0,90 mg; polietilenglicol 6000 0,90 mg.

Indicaciones

SOLIFEN está indicado para el 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.

Acción Terapéutica

Anticolinérgico sintético.
Código ATC: A03AA

Farmacología

Farmacología Clínica:

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 M3 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 M3. 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.

Farmacocinética:

Características generales:

Absorción: Después de tomar SOLIFEN, 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 0:1.

Metabolismo: solifenacina es ampliamente metabolizada por el hígado, principalmente por

1

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 (4R- hidroxil solifenacina) y tres inactivos (N-glucuronido, N-óxido y 4R-hidroxil-N-óxido de solifenacina), además de la solifenacina.

Excreción: después de una administración única de 10 mg de solifenacina (marcada con C 14), 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 4R-hidroxil-N-óxido y, 8% como el metabolito 4R-hidroxil (metabolito activo).

Proporcionalidad de la dosis: la farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis terapéutica.

Características en pacientes:

Edad: 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.

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 \leq 30 ml/mm) 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_{1/2}. 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 vio afectada, el AUC aumentó un 60% y el T_{1/2} se duplicó. No se ha estudiado la farmacocinética de solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Por tanto, SOLIFEN no debe ser usado en niños.

Poblaciones especiales:

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/mm). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/mm) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día.

Pacientes con insuficiencia hepática: 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.

2

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4: La dosis máxima de SOLIFEN deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 por ejemplo ritonavir, nelfmavir, itraconazol.

Forma de administración

SOLIFEN se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos.

Contraindicaciones

Solifenacina está contraindicada en pacientes 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.

- Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- Pacientes sometidos a hemodiálisis.

- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol.

Advertencias y precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con SOLIFEN 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.

SOLIFEN 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 \leq 30 ml/mm; las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes).

- Insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9); las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.

- Uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, por ejemplo ketoconazol.

- 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.

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

No se deberá administrar este medicamento a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

El máximo efecto de SOLIFEN puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento. **Embarazo:** No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas en tratamiento con solifenacina.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre la fertilidad, el desarrollo embrional/fetal o el parto. 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.

Por consiguiente, debe evitarse el uso de SOLIFEN durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: dado que solifenacina, al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga (ver reacciones adversas), la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente.

3