

PISONO 5 - 10 SOLIFENACINA SUCCINATO 5 mg - 10 mg

Comprimidos recubiertos - Administración vía oral
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULAS	5 mg	10 mg
Cada comprimido recubierto contiene:		
Solifenacina succinato	5 mg	10 mg

Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, lactosa, povidona, crospovidona, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, índigo carmín laca aluminíca.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiespasmódico del aparato urinario. Código ATC: G04BD08.

INDICACIONES

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico. La vejiga urinaria esta innervada 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 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 estudios clínicos doble ciego, aleatorizado y controlados, realizados en hombres y mujeres con vejiga hiperactiva.

Tanto la dosis de 5 mg como la de 10 mg de solifenacina produjeron mejoras estadísticamente significativas en los parámetros primarios y secundarios en comparación con placebo. El tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva además produce un efecto beneficioso sobre varias medidas de la 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

Farmacocinética

Absorción. Después de tomar solifenacina en comprimidos recubiertos, las concentraciones plasmáticas máximas de solifenacina (C_{max}) se alcanzan después de 3 a 8 horas. El T_{max} es independiente de la dosis.

La C_{max} y el área bajo la curva (AUC) aumentan en proporción a las dosis entre 5 mg y 40 mg. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 90%.

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

Distribución. El volumen de la 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 .

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

Excreción. Después de una administración única de 10 mg de solifenacina [marcada con C14], 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-hidroxi-N-óxido y 8% como el metabolito 4R-hidroxi (metabolito activo). Proporcionalidad de la dosis: la farmacocinética

es lineal en el intervalo de dosis terapéutica.

Poblaciones especiales:

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 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_{max} 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_{max} de solifenacina en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, no fue significativamente diferente de la observada en voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min) la exposición a la solifenacina fue significativamente mayor que en los controles con incremento de aproximadamente un 30% en la C_{max} , 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) a la C_{max} 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.

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 embrionofetal, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En el estudio 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.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología habitual

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

Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños; por lo tanto, solifenacina no debe ser usado en niños.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario 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 \leq 30 ml/min) 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.

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4: 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 por ejemplo ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

Modo de administración

PISONO 5 - 10 comprimido recubierto se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con agua. 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 presenten riesgo de estas patologías.

- Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los componentes;
- 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;
- pacientes con intolerancia a la lactosa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 \leq 30 ml/min); la dosis no debe exceder los 5 mg en estos pacientes;
- insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9); la dosis no debe exceder los 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 esofagitis;
- neuropatía autonómica.

La prolongación del QT y la Torsade de Pointes se han observado en pacientes con factores de riesgo, como el síndrome de QT largo preexistente y la hipokalemia.

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

Se ha informado de angioedema con obstrucción de las vías respiratorias en algunos pacientes que toman solifenacina. Si se produce un angioedema, se debe interrumpir la solifenacina y se deben tomar las medidas y/o la terapia adecuadas.

Se ha informado de una reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con solifenacina. En los pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con solifenacina y se debe adoptar la terapia y/o las medidas apropiadas.

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

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 (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (ver sección Posología). 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 (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, 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.

Precauciones excipientes

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

Fertilidad, embarazo y lactancia, mujeres en edad fértil

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, 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 materna y dieron lugar a un insuficiente desarrollo dosis dependiente de los ratones neonatos (ver sección Datos preclínicos de seguridad). Por consiguiente, debe evitarse el uso de solifenacina durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que la 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.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a su efecto farmacológico, la 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 tratado con placebo. La intensidad de sequedad de boca fue generalmente leve y solo 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.

La tabla que se incluye a continuación refleja los datos obtenidos en ensayos clínicos con solifenacina.

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Muy frecuentes >1/10	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1000, <1/100	Raras >1/10000, <1/1000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones			Infección de las vías urinarias Cistitis			
Trastornos del sistema inmunitario						Reacción anafiláctica*
Trastornos metabólicos y alimenticios						Falta de apetito*. Hiperpotasemia*

Clasificación de órganos del sistema MedRA	Muy frecuentes >1/10	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1000, <1/100	Raras >1/10000, <1/1000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida*
Trastornos psiquiátricos					Alucinaciones* Estado de confusión*	Delirio*
Trastornos del Sistema nervioso			Somnolencia Disquinesia	Mareo Dolor de cabeza		
Trastornos oculares		Visión borrosa	Ojos secos			Glaucoma*
Trastornos cardíacos						Torsade de Pointes*. 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 de reflujo gastroesofágico Garganta seca	Obstrucción colónica Impactación fecal vómitos*		Ileo*. Molestia abdominal*
Trastornos hepatobiliares						Trastorno hepático. Prueba anormal de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Piel seca	Prurito*. Erupción cutánea*	Eritema multiforme*. Urticaria*. Angioedema*	Dermatitis exfoliativa*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Debilidad muscular*
Trastornos renales y urinarios			Dificultad de micción	Retención urinaria		Insuficiencia renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Cansancio Edema periférico			

* No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

* Observados a partir de la comercialización.

Durante el desarrollo clínico no se observaron reacciones alérgicas. Sin embargo, nunca puede excluirse la posible aparición de reacciones alérgicas.

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 cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono **(011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**, y/o a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en la página de ANMAT:

https://primaryreporting.who-umc.org/AR
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis más alta 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 solifenacina el paciente debe ser tratado con carbón activo. Puede efectuarse lavado gástrico, pero no debe inducirse al 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 del QT (es decir hipokalemia, 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 sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología, en su caso:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica (La Plata), tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

PISONO 5 - 10: envases con 20 y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original. Preservar de la luz

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar si el envase está dañado.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55-128

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v02/feb23, autorizado por Disposición ANMAT

DI-2023-4299-APN-ANMAT#MS (14jun23).

FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar

