

PROYECTO DE PROSPECTO

NOVURIT®
SOLIFENACINA SUCCINATO 5 mg – 10 mg
Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto de 5 mg contiene:

Solifenacina succinato 5,000 mg; Lactosa monohidrato 107,625 mg; Almidón de maíz 35,875 mg; Estearato de magnesio 1,500 mg; HPMC LAY-AQ 5,000 mg; Oxido de hierro amarillo 0,010 mg.

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Solifenacina succinato 10,000 mg; Lactosa monohidrato 103,875 mg; Almidón de maíz 34,625 mg; Estearato de magnesio 1,500 mg; HPMC LAY-AQ 5,000 mg; Oxido de hierro rojo 0,010 mg.

Acción Terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos – Antiespasmódicos urinarios.

Código ATC: G04BD08

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.

Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo adultos mayores):

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día.

Si la respuesta clínica es insuficiente y el medicamento es bien tolerado, puede aumentarse a 10 mg una vez al día.

Forma de administración

Administración por vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros con líquido, con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Leve a moderada (ClCr >30 ml/min): no requiere ajuste.

Grave (ClCr ≤30 ml/min): no exceder 5 mg/día.

Insuficiencia hepática:

Leve: no requiere ajuste.

Moderada (Child-Pugh 7–9): no exceder 5 mg/día.

Grave: contraindicado.

Población pediátrica:

No se ha establecido seguridad ni eficacia en menores de 18 años. No se recomienda su uso.

Contraindicaciones

- Retención urinaria.
- Trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico).
- Miastenia gravis.
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Hipersensibilidad a solifenacina o a alguno de los excipientes.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento debe descartarse la presencia de otras causas de incontinencia de urgencia frecuente (insuficiencia cardíaca, enfermedad renal). En caso de infección urinaria, instaurar tratamiento antibiótico adecuado.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
FARMACÉUTICA
APODERADA

Administrar con precaución en pacientes con:

- Obstrucción significativa de la salida vesical.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales.
- Disminución de la motilidad gastrointestinal.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hernia hiatal o reflujo gastroesofágico.
- Neuropatía autonómica.

Se han reportado:

Angioedema con obstrucción de vía aérea.

Reacciones anafilácticas.

Prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes predispuestos.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes en tratamiento con solifenacina succinato. En pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con solifenacina succinato y se debe instaurar el tratamiento adecuado y/o las medidas adecuadas. Contiene lactosa. Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben recibir este medicamento.

El efecto máximo terapéutico puede observarse a partir de las 4 semanas.

Interacciones con otros medicamentos

Estudios in vitro han demostrado que a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 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 concomitante 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 se debe limitar a 5mg, cuando se administre concomitantemente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (p.ej., ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (ver sección 4.2). El tratamiento concomitante 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 solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (p.ej., 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.

Digoxina

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

Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos clínicos adecuados. Estudios en animales no evidenciaron efectos teratogénicos directos. No se recomienda su uso durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si se excreta en leche humana. Se recomienda evitar su uso.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede provocar visión borrosa, somnolencia o fatiga. Evaluar individualmente la capacidad del paciente.

Reacciones adversas

Debido al efecto farmacológico de solifenacina, este medicamento puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industria

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.
Lista tabulada de reacciones adversas

<u>Clasificación de órganos del Sistema MedDRA</u>	<u>Muy Frecuentes</u> <u>≥1/10</u>	<u>Frecuentes</u> <u>≥1/100, <1/10</u>	<u>Poco frecuentes</u> <u>≥1/1.000, <1/100</u>	<u>Raros</u> <u>≥1/10.000, <1/1.000</u>	<u>Muy raros</u> <u><1/10.000</u>	<u>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u>
<u>Infecciones</u>			<u>Infección del tracto urinario</u> <u>Cistitis</u>			
<u>Trastornos del sistema inmuno-lógico</u>						<u>Reacciones anafilácticas*</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>						<u>Disminución del apetito*</u> , <u>hiperpotasemia*</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>					<u>Alucinaciones*</u> <u>Estado de confusión*</u>	<u>Delirio*</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>			<u>Somnolencia</u> <u>Disgeusia</u>	<u>Mareo*</u> <u>Dolor de cabeza*</u>		
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Visión borrosa</u>	<u>Ojos secos</u>			<u>Glaucoma*</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>						<u>Torsade de Pointes*</u> , <u>Intervalo QT del electrocardiograma prolongado*</u> , <u>fibrilación atrial*</u> , <u>Palpitaciones*</u> , <u>Taquicardia*</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			<u>Sequedad nasal</u>			<u>Disfonía*</u>

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

<u>Trastornos gastro-intestinales</u>	<u>Sequedad de boca</u>	<u>Estreñimiento</u> <u>Náuseas</u> <u>Dispepsia</u> <u>Dolor abdominal</u>	<u>Enfermedades de reflujo gastro-esofágico</u> <u>Garganta seca</u>	<u>Obstrucción colónica</u> <u>Impactación fecal</u> <u>Vómitos*</u>		<u>Íleo*, molestias abdominales*</u>
<u>Trastornos hepa- tobiliares</u>						<u>Trastornos hepáticos*, Prueba anómala de función hepática*</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>			<u>Piel seca</u>	<u>Prurito*, Erupción cutánea*</u>	<u>Eritema multiforme*</u> <u>Urticaria*, Angioedema*</u>	<u>Dermatitis exfoliativa*</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>						<u>Pérdida de fuerza muscular*</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			<u>Dificultad de micción</u>	<u>Retención urinaria</u>		<u>Insuficiencia renal*</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>			<u>Fatiga</u> <u>Edema periférico</u>			

* Observados a partir de 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: Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

ANMAT

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificaciones>

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

0800-333-1234

Sobredosis

Síntomas

Efectos anticolinérgicos severos:

Alteraciones del estado mental

Midriasis

Taquicardia

Retención urinaria

Tratamiento

Carbón activado

Tratamiento sintomático

Fisostigmina en casos severos

Benzodiacepinas si convulsiones

Sondaje vesical si retención

Ante sobredosificación, comunicarse con un Centro de Toxicología:

Hospital Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Garrahan: (011) 4941-8650

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 solifenacina es un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos subtipo M3. Además, 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 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.

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

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

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

Eliminación

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).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis terapéutica.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de dosis en función de la edad del paciente. Los estudios en pacientes de edad avanzada han demostrado que la exposición a solifenacina, expresada como el AUC, después de la administración de solifenacina succinato (5 mg y 10 mg una vez al día) fue similar en pacientes de edad avanzada (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 pacientes de edad avanzada y la semivida terminal fue aproximadamente un 20% más larga en los de edad avanzada. 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

≤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_{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

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) la $C_{m\acute{a}x}$ 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

No evidenciaron riesgos especiales en estudios de toxicidad repetida, genotoxicidad o carcinogenicidad.

En estudios en ratones se observó disminución de supervivencia neonatal a dosis elevadas.

Presentación

NOVURIT® comprimidos recubiertos de 5 mg: Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos.

NOVURIT® comprimidos recubiertos de 10 mg: Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por
el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.731

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.
Av. Vélez Sársfield 5855 –
B1605 EPI Munro
Directora Técnica:
Daniela A. Casas, farm. y bioq.

Fecha de revisión del último prospecto:

Dr. LAZAR y Cía. S.A.
Química e Industria


DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA


ELENA RUT ZIFFER
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2026-20665066- DR.LAZAR -Prospectos - Certificado N55.371

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.