



332770



332770

**Cistil**

# Solifenacina Succinato 5 y 10 mg

## comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

**FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene:**

	<b>5 mg</b>	<b>10 mg</b>
Solifenacina succinato .....	5,00 mg	10,00 mg
Excipientes (Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Crospovidona; Estearato de magnesio; Hipromelosa; Talco; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 6000) c.s.p.		

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Anticolinérgico sintético. Código ATC: G04B D08.**INDICACIONES:** CISTIL 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.**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES****ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Mecanismo de acción:** La Solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico. La vejiga urinaria esta 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 CISTIL comprimidos recubiertos, las concentraciones plasmáticas de Solifenacina (C<sub>max</sub>) se alcanzan después de 3 a 8 horas. El T<sub>max</sub> es independiente de la dosis.La C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> ni al AUC de Solifenacina.**Distribución:** El volumen de distribución aparente de la Solifenacina, tras la administración intravenosa, es aproximadamente 600 litros. Solifenacina se une en gran medida (aproximadamente un 98%) a proteínas plasmáticas principalmente glucoproteína ácida 0:1.**Metabolismo:** Solifenacina es ampliamente metabolizada por el hígado, principalmente P450 3A4 (CYP3A4).

No obstante, existen vías metabólicas alternativas que pueden contribuir al metabolismo de Solifenacina. El aclaramiento sistémico de Solifenacina es alrededor de 9,5 L/h y la semivida terminal es de 45 a 69 horas. Después de la dosificación oral, se ha identificado en el plasma un metabolito farmacológicamente activo (4R-hidroxi Solifenacina) y tres inactivos (N-glucurónico, N-óxido y 4R-N-óxido de Solifenacina), además de la Solifenacina.

**Excreción:** Después de la administración única de 10 mg de Solifenacina (marcada con C14), aproximadamente el 70% de la radiactividad se detectó en orina y el 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 metabolito N-óxido, 9% como el metabolito 4R-hidroxi-N-óxido y 8% como metabolito 4R-hidroxi (metabolito activo).

**Proporcionalidad de la dosis:** La farmacocinética es lineal en el intervalo de la 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 la Solifenacina, expresada como AUC, después de la administración de Solifenacina succinato (5 mg y 10 mg 1 vez al día) fue similar en sujetos ancianos sanos y la semivida terminal fue aproximadamente un 20% más larga en ancianos. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

No se ha establecido la farmacocinética de Solifenacina en niños ni adolescentes.

**Sexo:** La farmacocinética de la Solifenacina no está influenciada por el sexo.

**Raza:** La farmacocinética de la Solifenacina no está influenciada por la raza.

**Insuficiencia renal:** El AUC y la C<sub>max</sub> 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 de la Solifenacina fue significativamente mayor que en los controles con incremento de aproximadamente un 30% en la C<sub>max</sub>, de más del 100% en el AUC y de más del 60% en el T<sub>1/2</sub>.

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de la 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<sub>max</sub> no se vio afectada, el AUC aumentó un 60% y el T<sub>1/2</sub> se duplicó. No se ha estudiado la farmacocinética de Solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### **POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

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

Adultos, incluidos ancianos: La dosis recomendada es de 5 mg de Solifenacina succinato 1 vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg de Solifenacina succinato 1 vez al día.

**Niños y adolescentes:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Por tanto, CISTIL no debe ser administrado en niños.

#### **Poblaciones especiales**

**Pacientes con insuficiencia renal:** No es necesario el ajuste de 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 tratarse con más de 5 mg 1 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 al día.

**Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:** La dosis máxima de CISTIL deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros inhibidores del CYP3A4 (Ej. ritonavir, nelfinavir, itraconazol).

**CONTRAINDICACIONES:** CISTIL está contraindicado 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 cualquier de sus excipientes.

Pacientes sometidos a hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento con un inhibidor de CYP3A4 (Ej. ketoconazol).

**ADVERTENCIAS:** Antes de iniciar el tratamiento con CISTIL 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.

CISTIL 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.
- 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 personas con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

El máximo efecto de la Solifenacina se alcanza a las 4 semanas de tratamiento.

## PRECAUCIONES:

### Interacciones farmacológicas:

La farmacocinética de la Solifenacina puede modificarse con el uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4 (Ej.ketoconazol), considerando que la Solifenacina se metaboliza ampliamente a nivel hepático, por esta vía.

**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 lo 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, deberá evitarse el uso de Solifenacina durante la lactancia.

**Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$ ml/mm):** Las dosis no deben exceder de 5 mg en estos pacientes.

**Efectos sobre la capacidad de 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: Resumen del perfil de seguridad:** Debido al efecto farmacológico de Solifenacina, CISTIL 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 CISTIL es sequedad de boca, que se presenta con mayor frecuencia en la dosis de 10 mg.

La intensidad de sequedad de boca es generalmente leve y sólo ocasionalmente da lugar a la interrupción del tratamiento.

**Lista tabulada de reacciones adversas:** Clasificación de órganos del Sistema MedDRA: Muy Frecuentes  $\geq 1/10$  - Frecuentes  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  - Poco Frecuentes  $\geq 1/1.000$   $< 1/100$  - Raras  $\geq 1/10.000$   $< 1/1.000$  - Muy Raras  $< 1/10.000$  - Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**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\*

**Trastornos del sistema nervioso:** Poco frecuente: Somnolencia; Disgeusia. Raras: Mareo\*; Dolor de cabeza\*

**Trastornos oculares:** Frecuente: Visión borrosa; Poco frecuente: Ojos secos. Frecuencia no conocida: Glaucoma\*

**Trastornos cardíacos:** Frecuencia no conocida: Torsades de Pointes\*; Intervalo QT del electrocardiograma prolongado\*; Fibrilación auricular\*; Palpitaciones\*; Taquicardia\*

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuente: Sequedad nasal

**Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuente: Sequedad de boca; Frecuente: Estreñimiento, Náuseas,



332770

Dispepsia, Dolor abdominal; Poco frecuente: Enfermedades de reflujo gastroesofágico; Garganta seca. Raras: Obstrucción Colónica, Impactación Fecal; Vómitos\*. Frecuencia no conocida: Ileo\*; Molestia abdominal\*  
**Trastornos hepato biliares:** Frecuencia no conocida: Trastorno hepático\*; Prueba anormal de función hepática\*  
**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuente: Piel seca; Rara: Prurito\*; Erupción cutánea. Muy rara: 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 frecuente: Dificultad de micción. Rara: Retención urinaria. Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal\*  
**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** Poco frecuente: Cansancio; Edema periférico.

**\*observados a partir de la comercialización**

**SOBREDOSIFICACIÓN:** La dosis más alta de Solifenacina succinato administrada a voluntarios fue de 100 mg en 1 dosis única. A esta dosis, las reacciones adversas más comunes fueron cefalea (leve), sequedad de boca (moderada), somnolencia (leve) y visión borrosa (moderada).

No se comunicaron casos de sobredosis aguda. En caso de sobredosis con Solifenacina succinato, el paciente debe ser tratado con carbón activado. 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 benzodicepinas.

- Insuficiencia respiratoria: Debe tratarse con respiración artificial.

- Taquicardia: Debe tratarse con betabloqueantes.

- Retención urinaria: Debe tratarse con sondaje.

- Midriasis: Debe tratarse con 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 sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247

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

#### **PRESENTACIONES:**

CISTIL 5 y 10 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin receta médica.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58867.

Elaborado en Laboratorios Temis Lostaló S.A.

Zepita 3178, C1285ABF, C.A.B.A., República Argentina.

Director Técnico: Pablo Stahl, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: 10/12/2018

