



# SOLIFENACINA SUCCINATO

Tratamento de alta seletividade para  
a bexiga hiperativa



A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) é uma condição médica definida pelo ICS (International Continence Society) como a aparição de urgência miccional, com ou sem incontinência de urgência.

A prevalência de SBH em homens adultos varia de 10,2% a 17,4%, e em mulheres de 7,7 a 31,3. 16,5% da população adulta apresenta sintomas compatíveis com a SBH; destes, 37,2% são realmente afetados. A SBH tem um efeito significativo na qualidade de vida.

A urgência é o sintoma chave, definido pela incapacidade de remover a micção. Se considerar que este fato é o "gatilho" que desencadeia a aparição de outras ocorrências, **succinato de solifenacina** melhora secundariamente o restante dos sintomas associados à síndrome.

Derivado da quinuclidina e da tetrahydroisoquinolina, **succinato de solifenacina** é uma molécula com ação bloqueadora seletiva dos receptores muscarínicos de tipo M3.

Nos ensaios clínicos duplamente cegos, randomizados, controlados por placebo, este composto, na dose de 5-10 mg/dia, reduziu, significativamente todos os sintomas associados à SBH, incluindo a imperiosidade e melhorou a qualidade de vida dos doentes.

Em um estudo "open-label" decorrido durante **52 semanas**, 81% dos 1637 doentes recrutados completaram o estudo. Este resultado excelente associou-se a uma baixa taxa de efeitos colaterais ao nível do sistema nervoso autônomo. Só 4,7 % dos doentes tiveram de suspender o tratamento devido a efeitos anti-muscarínicos graves.

Particular interesse deve ser prestado ao fato do uso prolongado de **solifenacina** estar associado a um aumento da taxa de cura da incontinência e frequência miccional.

#### Nome químico

Ácido 1-azabicyclo [2.2.2] octan-8-il (1S) -1-fenil-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato butanodióico

#### Classe terapêutica

Fármaco antagonista muscarínico M3 seletivo / Anticolinérgico

#### Fórmula molecular

C 27 H 32 N 2 O 6

#### Sinônimo

Solifenacina

#### Peso molecular

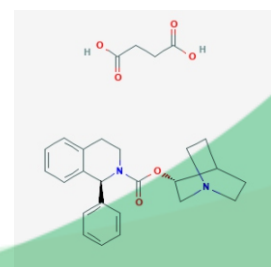
480,6 g / mol

#### Indicações terapêuticas

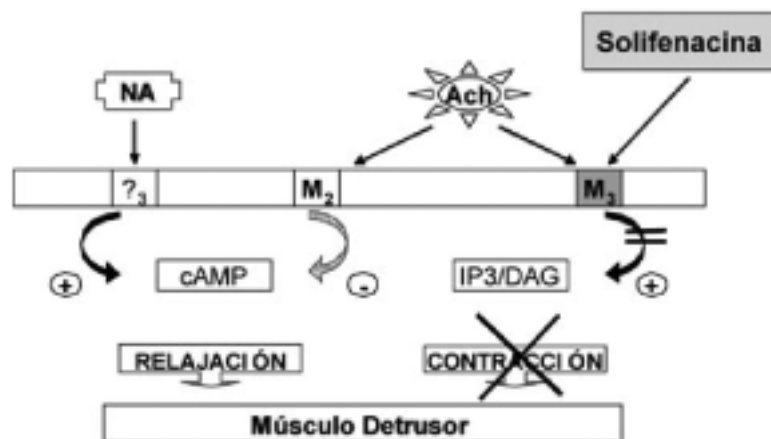
Para o tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de incontinência urinária de urgência e frequência urinária.

#### Posologia sugerida

5 ou 10mg/ dia segundo os estudos clínicos.



## MECANISMO DE AÇÃO



Mecanismo de ação de solifenacina

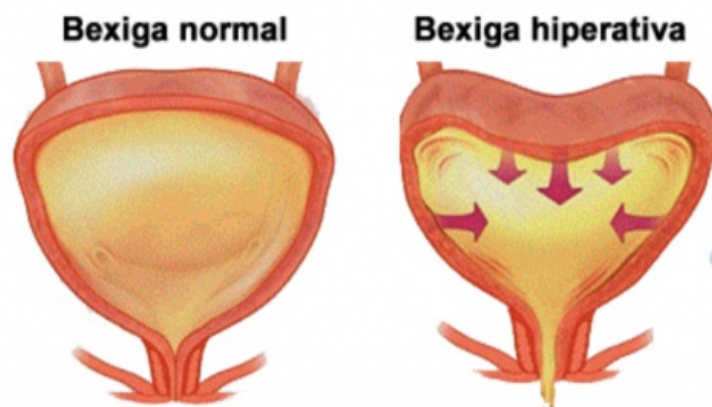
Solifenacina é um antagonista competitivo dos receptores muscarínicos com seletividade maior para a bexiga urinária do que para as glândulas salivares *in vivo*. Controla as contrações da musculatura lisa da bexiga.

A uroseletividade da solifenacina sobre outros antimuscarínicos foi demonstrada *in vitro* e *in vivo*. Seu efeito inibidor no músculo liso vesical é 3,6 vezes maior do que nas glândulas salivares.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorção e biodisponibilidade

A solifenacina, como outros antimuscarínicos administrados por via oral, é uma amina terciária, facilitando o cruzamento de membranas biológicas. Após a administração de um comprimido de solifenacina, o medicamento é detectado no plasma quase imediatamente, atingindo a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) entre 3 e 8 horas após a administração, independentemente da dose utilizada. A transição para o plasma é rápida porque a solifenacina, devido à sua solubilidade lipídica e seu pequeno tamanho molecular, passa pelas membranas por difusão passiva.



Quando doses repetidas são administradas a cada 24 horas, concentrações plasmáticas estáveis (estado estacionário) são atingidas após 10 dias.

A biodisponibilidade da solifenacina foi estudada com doses de 10 mg administradas por via oral contra 30 mg i.v. Amostras de nível plasmático foram coletadas por 192 horas e foi calculado que a administração oral tem uma biodisponibilidade média de 88% [IC95% 75,8% -102,1%], há uma variação interindividual de 13%. Além disso, é maior e menos variável do que a de outros antimuscarínicos, como fesoterodina, tolterodina e oxibutinina.

### Distribuição

A solifenacina é amplamente distribuída no corpo, do plasma passa para outros órgãos e sistemas. Ela circula no plasma ligada, em 93-96%, às proteínas plasmáticas, liga-se à alfa1-glicoproteína, mas não à albumina, o que torna nulo o risco de interações com outros medicamentos transportados por ela.

O volume aparente de distribuição é alto,  $599 \pm 86$  litros após a administração de 5 mg. Altas concentrações são detectadas no rim e no fígado, nos órgãos responsáveis pela eliminação e na bexiga urinária, onde exerce sua ação terapêutica.

### Metabolismo

A solifenacina é metabolizada principalmente no fígado. Sofre processos de oxidação, hidroxilação e glicuronoconjugação, sendo o mais importante a oxidação. São produzidos quatro metabólitos, o mais abundante é a 4-R-hidroxisolifenazina (M3), formada pela ação da isoforma 3A4 do citocromo P450.

### Excreção

A excreção de solifenacina ocorre principalmente através do rim. Após a administração de uma dose única, aproximadamente 15% do medicamento não modificado, 17,8% do metabólito M2, 8,3% de M3, 8,9% de M4 e 0,4% de M5 são coletados na urina. Após a administração de doses repetidas, entre 8 e 13% da solifenacina não modificada é coletada na urina de 24 horas.

A meia-vida de eliminação é longa e não depende da dose administrada. Valores entre 36 e 66 horas foram descritos em administração única e entre 33 e 85 horas após administração repetida.

## ESTUDO

### Tratamento com Donepezila + Solifenacina (CPC-201) para a doença de Alzheimer.

Os medicamentos colinérgicos disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer (DA) proporcionam benefícios sintomáticos modestos. Nossa hipótese foi de que a coadministração de um anticolinérgico periférico para reduzir os efeitos adversos limitadores de dose (EAs) permitiria o uso seguro / tolerável de doses mais altas de inibidores de colinesterase e, assim, melhoraria sua eficácia na demência.

Foi realizado um estudo de fase IIa modificado, em dose única e ascendente, de donepezila mais solifenacina (CPC-201) com duração de 26 semanas em 41 pacientes com DA provável de gravidade moderada. Os critérios de entrada incluíram o uso de donepezil na dose de 10 mg / dia durante os 3 meses anteriores.

O desfecho primário foi a dose máxima tolerada (MTD) de donepezil alcançada (até o limite de protocolo de 40 mg / dia) quando administrada com solifenacina anticolinérgica 15 mg / dia. As medidas secundárias incluíram avaliações da função cognitiva e global, bem como dos EAs. A média  $\pm$  DP do donepezil MTD aumentou para  $38 \pm 0,74$  mg / dia (mediana 40 mg / dia;  $p < 0,001$ ); 88% da população do estudo alcançou com segurança esta dose no final da titulação.

Não houve EAs graves relacionados a medicamentos ou anormalidades laboratoriais clinicamente significativas. Às 26 semanas, os escores dos componentes cognitivos da escala de avaliação da doença de Alzheimer na população avaliada em eficácia melhoraram  $0,35 \pm 0,85$  pontos em relação à linha de base ( $p < 0,05$ ), estimados  $2,5 \pm 0,84$  pontos acima de 10 mg / dia de donepezil e  $5,4 \pm 0,84$  pontos acima do placebo (ambos  $p < 0,05$ ). Os escores clínicos de Impressão global de melhoria melhoraram de  $0,94 \pm 0,20$  a  $3,1 \pm 0,20$  pontos ( $p < 0,001$ ). Os resultados sugerem que limitar os EAs de donepezil pela coadministração de solifenacina permite a administração segura de doses substancialmente mais altas de inibidores de colinesterase que podem aumentar os benefícios cognitivos e globais em pacientes com DA.

Em uma análise recente baseada no número de embalagens de anticolinérgicos (oxibutinina e tolterodina, IR ou ER) compradas por cerca de 20.000 doentes com SBH, estimou-se que só 20 % dos doentes mantinham a terapêutica um ano após o seu início.

Uma revisão e meta análise atuais sugeriram que a eficácia clínica entre os vários fármacos é diferente. De forma a tornar evidentes essas diferenças, ensaios clínicos comparando dois ou mais fármacos estão sendo realizados.

A Solifenacina 5 ou 10 mg/dia foi comparada com a tolterodina 4 mg ER/dia num estudo clínico durante **12 semanas**. A maioria dos efeitos laterais foram ligeiros a moderados e a taxa de abandono da terapêutica foi semelhante nos dois grupos. Um regime posológico flexível de solifenacina apresentou eficácia superior à tolterodina no respeitante ao decréscimo dos episódios de imperiosidade, incontinência, incontinência por imperiosidade e uso de pensos.

### POSOLOGIA SUGERIDA

5 ou 10mg/ dia segundo os estudos clínicos.

### CONTRAINDICAÇÕES

Gestantes, lactantes e crianças.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores potentes do CYP 3A4, como antifúngicos azólicos, inibidores de protease ou antibióticos macrolídeos, especialmente a eritromicina.

### REAÇÕES ADVERSAS

Os agentes antimuscarínicos utilizados no tratamento da SBH mostraram eficácia, mas também eventos adversos, como boca seca, constipação, dor de cabeça e visão turva. Os efeitos secundários ocorridos são leves ou moderados na maioria dos casos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cambronero Santos, Javier, and Eduardo R. Zungri Telo. "Solifenacina: evidencia científica en el tratamiento de la vejiga hiperactiva." *Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa)* 63.3 (2010): 197-21. <<http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v63n3/06.pdf>>. Acesso em 13 jul 2020.

Chase, Thomas N., Martin R. Farlow, and Kathleen Clarence-Smith. "Donepezil plus Solifenacin (CPC-201) treatment for Alzheimer's disease." *Neurotherapeutics* 14.2 (2017): 405-416. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138837/>>. Acesso em 13 jul 2020.

Del Popolo, G., Mencarini, M., & Li Marzi, V. (2012). Tratamento farmacológico padrão e novas terapias para bexiga hiperativa. *Jornal de Urologia*, 79 (1), 6-13. <https://doi.org/10.5301/RU.2012.9032>. Acesso em 13 jul 2020.

Morales-Olivas, Francisco J. y Estan, Luis. Farmacología de la solifenacina. *Arch. Esp. Urol.* [online]. 2010, vol.63, n.1 [citado 2020-07-13], pp.43-52. <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06142010000100007&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142010000100007&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em 13 jul 2020.

Silva, André, Carlos Silva, and Francisco Cruz. "Medicina Familiar." *Acta Urológica* 24.3 (2007): 81-86.

SUCCINATO DE SOLIFENACINA: PUBCHEM - NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Solifenacin-succinate>>. Acesso em 13 jul 2020.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130  
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam