

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solifenacin Accord 5 mg Filmtabletten
Solifenacin Accord 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 3,8 mg Solifenacin.
Jede Filmtablette enthält 10 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 7,5 mg Solifenacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 105,5 mg/100,5 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Solifenacin Accord 5 mg Filmtabletten: Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit ca. 7,1 mm Durchmesser, mit der Prägung „EG“ auf der einen und der Prägung „1“ auf der anderen Seite.

Solifenacin Accord 10 mg Filmtabletten: Hellrosa, runde, bikonvexe Filmtabletten mit ca. 7,1 mm Durchmesser, mit der Prägung „EG“ auf der einen und der Prägung „2“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Solifenacin Accord wird zur symptomatischen Behandlung der Dranginkontinenz bzw. von erhöhter Miktionshäufigkeit und erhöhtem Harndrang angewendet, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, einschließlich ältere Patienten

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Solifenacinsuccinat einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 10 mg Solifenacinsuccinat einmal täglich erhöht werden.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) sind mit besonderer Vorsicht zu behandeln und dürfen nicht mehr als 5 mg einmal täglich erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9) sind mit besonderer Vorsicht zu behandeln und dürfen nicht mehr als 5 mg einmal täglich erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, die mit starken Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren behandelt werden

Bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol oder von therapeutischen Dosen anderer starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Itracozazol) ist die maximale Dosis von Solifenacin Accord auf 5 mg zu beschränken (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Solifenacin Accord bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde noch nicht untersucht. Solifenacin Accord sollen in dieser Altersgruppe daher nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Solifenacin Accord werden oral angewendet und sind unzerkaut mit Flüssigkeit zu schlucken. Sie können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Solifenacin ist bei Patienten mit Harnverhaltung, schweren gastrointestinalen Erkrankungen (einschließlich toxisches Megakolon), Myasthenia gravis oder Engwinkelglaukom sowie bei Patienten, bei denen ein Risiko für diese Erkrankungen besteht, kontraindiziert.
- Hämodialysepatienten (siehe Abschnitt 5.2).
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2).
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit mittelschwerer

Leberfunktionsstörung, die mit einem starken CYP3A4-Inhibitor wie z. B. Ketoconazol behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit Solifenacin Accord ist zu prüfen, ob die erhöhte Miktionsfrequenz auf eine andere Ursache (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) zurückzuführen ist. Bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist eine geeignete antibakterielle Therapie einzuleiten.

Solifenacin Accord sind mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- klinisch signifikanter Blasenauslassobstruktion mit Risiko von Harnverhaltung.
- obstruktiven gastrointestinalen Erkrankungen.
- dem Risiko einer verminderten gastrointestinalen Motilität.
- stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min; siehe Abschnitt 4.2 und 5.2); bei diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg nicht überschritten werden.
- mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9, siehe Abschnitt 4.2 und 5.2); bei diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg nicht überschritten werden.
- gleichzeitiger Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors, z. B. Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).
- Hiatushernie/gastroösophagealem Reflux und/oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die eine Ösophagitis hervorrufen oder verstärken können (z. B. Bisphosphonate).
- autonomer Neuropathie.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie etwa einem vorbestehenden Long-QT-Syndrom und Hypokaliämie wurden QT-Verlängerungen und Torsades de Pointes beobachtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Detrusor-Überaktivität infolge neurogener Ursachen wurden bisher nicht untersucht.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei manchen Patienten wurden unter Behandlung mit Solifenacinsuccinat Angioödeme mit Obstruktion der

Atemwege berichtet. Bei Auftreten eines Angioödems ist Solifenacinsuccinat sofort abzusetzen und es müssen eine geeignete Behandlung und/oder entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Bei einigen mit Solifenacinsuccinat behandelten Patienten wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen ist Solifenacinsuccinat sofort abzusetzen und es müssen eine geeignete Behandlung und/oder entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Die maximale Wirkung von Solifenacin Accord kann frühestens nach vier Wochen bestimmt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakologische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften kann sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen verstärken. Zwischen dem Ende der Behandlung mit Solifenacin Accord und der Einleitung einer anderen anticholinergen Therapie sollte ungefähr eine Woche liegen. Die therapeutische Wirkung von Solifenacin kann durch die gleichzeitige Gabe cholinergischer Rezeptoragonisten vermindert werden.

Solifenacin kann die Wirkung von Arzneimitteln wie Metoclopramid und Cisaprid, die stimulierend auf die Motilität des Gastrointestinaltrakts wirken, vermindern.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Solifenacin in therapeutischen Konzentrationen die CYP-Enzyme 1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 aus humanen Lebermikrosomen nicht hemmt. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Solifenacin die Clearance anderer Wirkstoffe beeinflusst, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Solifenacin

Solifenacin wird von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg/Tag), einem starken CYP3A4-Inhibitor, führte zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Solifenacin, während Ketoconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag zu einer dreifachen Erhöhung

der AUC von Solifenacin führte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol oder von therapeutischen Dosen anderer starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Itraconazol) ist die maximale Dosis von Solifenacin Accord daher auf 5 mg zu beschränken (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Behandlung mit Solifenacin und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Der Effekt einer Enzyminduktion auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Solifenacin und dessen Metaboliten sowie der Effekt von CYP3A4-Substraten mit höherer Affinität auf die Exposition mit Solifenacin wurden nicht untersucht. Da Solifenacin von CYP3A4 metabolisiert wird, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten mit einer höheren Affinität (z. B. Verapamil, Diltiazem) und mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin) möglich.

Einfluss von Solifenacin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei Einnahme von Solifenacin wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Solifenacin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) beobachtet.

Warfarin

Die Einnahme von Solifenacin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von R-Warfarin oder S-Warfarin oder auf deren Wirkung auf die Prothrombinzeit.

Digoxin

Die Einnahme von Solifenacin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Digoxin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten vor über Frauen, die während der Anwendung von Solifenacin schwanger wurden. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt schädigende Wirkungen auf die Fertilität, die Entwicklung des Embryos/Fetus oder den Geburtsverlauf (siehe Abschnitt 5.3).

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bei der Verschreibung an Schwangere ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Über die Ausscheidung von Solifenacin in die Muttermilch beim Menschen liegen keine Daten vor. Bei Mäusen gingen Solifenacin und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch über, was bei neugeborenen Mäusen zu einer dosisabhängigen Wachstumsstörung führte (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Solifenacin Accord während der Stillzeit ist daher zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da Solifenacin wie andere Anticholinergika zu verschwommenem Sehen und gelegentlich zu Somnolenz und Müdigkeit führen kann (siehe Abschnitt 4.8), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Solifenacin können Solifenacin Accord anticholinerge Nebenwirkungen von meist leichtem bis mittlerem Schweregrad hervorrufen. Die Häufigkeit anticholinergischer Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Solifenacin war Mundtrockenheit. Sie trat bei 11% der Patienten auf, die mit 5 mg einmal täglich behandelt wurden, bei 22% der Patienten, die mit 10 mg einmal täglich behandelt wurden, und bei 4% der mit Placebo behandelten Patienten. Die Mundtrockenheit war in der Regel leicht ausgeprägt und führte nur gelegentlich zum Therapieabbruch. Die Einnahmecompliance war im Allgemeinen sehr hoch (ca. 99%) und etwa 90% der mit Solifenacin behandelten Patienten nahmen über die gesamte Dauer von 12 Wochen an der Studie teil.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (S. 3)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 , <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 , <1/100)	Selten (≥ 1/10.000 , <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektionen Zystitis			
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Verminderter Appetit* Hyperkaliämie*
Psychiatrische Erkrankungen					Halluzinationen*, Verwirrheitszustand*	Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems			Somnolenz, Dysgeusie	Schwindel*, Kopfschmerzen*		
Augenerkrankungen		Verschwommensehen	Augentrockenheit			Glaukom*
Herzkrankungen						Torsade de Pointes*, QT-Verlängerung im EKG*, Vorhofflimmern*, Palpitationen*, Tachykardie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Trockenheit der Nase			Dysphonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen	Gastroösophageale Refluxkrankheit, trockener Rachen	Kolonobstruktion Koprostase, Erbrechen*		Ileus* Abdominelle Beschwerden*
Leber- und Gallenerkrankungen						Lebererkrankungen* Anormaler Leberfunktionsstest*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hauttrockenheit	Juckreiz*, Ausschlag*,	Erythema multiforme*, Urtikaria*, Angioödem*	Exfoliative Dermatitis*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Muskelschwäche*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsschwierigkeiten	Harnverhaltung		Eingeschränkte Nierenfunktion*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit, periphere Ödeme			

*nach Markteinführung beobachtet

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit Solifenacinsuccinat kann zu schweren anticholinergen Wirkungen führen. Die höchste einem Patienten versehentlich verabreichte Dosis betrug 280 mg Solifenacinsuccinat innerhalb von 5 Stunden; sie führte zu Veränderungen des mentalen Zustands, die jedoch nicht stationär behandelt werden mussten.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung von Solifenacinsuccinat ist der Patient mit Aktivkohle zu behandeln. Innerhalb einer Stunde nach der Überdosierung ist eine Magenspülung sinnvoll. Es soll jedoch kein Erbrechen herbeigeführt werden.

Wie bei anderen Anticholinergika können die Symptome wie folgt behandelt werden:

- Schwere zentrale anticholinerge Wirkungen wie Halluzinationen oder ausgeprägte Erregungszustände: Physostigmin oder Carbachol.
- Konvulsionen oder ausgeprägte Erregungszustände: Benzodiazepine.
- Ateminsuffizienz: künstliche Beatmung.
- Tachykardie: Betablocker.
- Harnverhaltung: Katheterisierung.
- Mydriasis: Pilocarpin-Augentropfen und/oder Abdunkeln des Patientenzimmers.

Wie bei anderen Antimuskarinika ist im Fall einer Überdosierung bei Patienten mit bekanntem Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls (d. h. bei Hypokaliämie, Bradykardie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern) sowie bei Patienten mit einer vorbestehenden relevanten Herzkrankheit (d. h. Myokardischämie, Arrhythmie oder kongestiver Herzinsuffizienz) besondere Vorsicht geboten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika; Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz, ATC-Code: G04BD08.

Wirkmechanismus

Solifenacin ist ein kompetitiver, spezifischer, cholinergischer Rezeptorantagonist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Harnblase wird von cholinergen Bahnen des Parasympathikus innerviert. Acetylcholin bewirkt über Muskarinrezeptoren, hauptsächlich über den Subtyp M3, eine Kontraktion der glatten Detrusor-Muskulatur. Pharmakologische *In vitro*- und *In vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Solifenacin den Muskarinrezeptor vom Subtyp M3 kompetitiv hemmt. Außerdem erwies sich Solifenacin als spezifischer Muskarinrezeptorantagonist, da es eine geringe oder keine Affinität zu verschiedenen anderen untersuchten Rezeptoren und Ionenkanälen aufweist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Behandlung mit Solifenacin in einer Dosierung von 5 mg und 10 mg täglich wurde in mehreren doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei Männern und Frauen mit überaktiver Blase geprüft. Wie in der nachstehenden Tabelle dargestellt, kam es sowohl bei der 5-mg- als auch bei der 10-mg-Dosierung zu einer statistisch signifikanten Verbesserung bei den primären und den sekundären Endpunkten im Vergleich zu Placebo. Die Wirkung setzte bereits innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn ein und stabilisierte sich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Eine offene Langzeitstudie zeigte, dass die Wirksamkeit über mindestens 12 Monate anhielt. Nach einer Therapiedauer von 12 Wochen traten bei ca. 50% der Patienten mit Harninkontinenz vor Therapiebeginn keine Inkontinenzepisoden auf; bei 35% der Patienten betrug die Miktionshäufigkeit weniger als 8 Miktionen täglich. Die Behandlung der Symptome der überaktiven Blase hatte auch einen günstigen Einfluss auf eine Reihe von Kriterien für die Lebensqualität wie die Wahrnehmung des Allgemeinzustands, die Auswirkungen der Inkontinenz, Rolleneinschränkungen, körperliche und soziale Einschränkungen, emotionale Befindlichkeit, Schweregrad, Kriterien für den Schweregrad sowie Schlaf/Energie.

Ergebnisse von vier kontrollierten Phase-3-Studien (gepoolte Daten) nach 12 Wochen Behandlungsdauer (siehe S. 5)

Anmerkung: In vier der zulassungsrelevanten Studien kamen 10 mg Solifenacinsuccinat und Placebo zur Anwendung. In zwei der vier Studien wurde auch Solifenacinsuccinat 5 mg und in einer der Studien wurde Tolterodin 2 mg zweimal täglich angewendet.

Es wurden nicht alle Parameter und alle Behandlungsgruppen in jeder einzelnen Studie untersucht. Die genannte Patientenzahl kann daher abhängig von Parameter und Behandlungsgruppe variieren.

* p-Wert für den paarweisen Vergleich mit Placebo

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{max}) werden drei bis acht Stunden nach der Einnahme von Solifenacin erreicht. Die t_{max} ist dosisunabhängig. Die C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nehmen zwischen 5 mg und 40 mg dosisproportional zu. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 90%. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die C_{max} und die AUC von Solifenacin.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Solifenacin nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 600 l. Solifenacin wird zum Großteil (zu etwa 98%) an Plasmaproteine gebunden, vor allem an saures α_1 -Glykoprotein.

Biotransformation

Solifenacin wird weitgehend über die Leber verstoffwechselt, insbesondere durch das Zytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Es können aber auch andere Stoffwechselwege an der Metabolisierung von Solifenacin beteiligt sein. Die systemische Clearance von Solifenacin liegt bei ungefähr 9,5 l/h, die terminale Halbwertszeit bei 45 bis 68 Stunden. Nach oraler Gabe wurden neben Solifenacin ein pharmakologisch aktiver Metabolit (4R-Hydroxysolifenacin) und drei inaktive Metaboliten (N-Glucuronid, N-Oxid und 4R-Hydroxy-N-Oxid) von Solifenacin im Plasmanachgewiesen.

Elimination

Nach einmaliger Verabreichung von 10 mg [14 C-markiertem] Solifenacin wurden über einen Zeitraum von 26 Tagen rund 70% der Radioaktivität im Urin und 23% im Stuhl nachgewiesen. Im Urin liegen ca. 11% der Radioaktivität als unveränderter Wirkstoff vor, ca. 18% in Form des Metaboliten

Ergebnisse von vier kontrollierten Phase-3-Studien (gepoolte Daten) nach 12 Wochen Behandlungsdauer

	Placebo	Solifenacin succinat 5 mg 1x tägl.	Solifenacinsuccinat 10 mg 1x tägl.	Tolterodin 2 mg 2 x tägl.
Zahl der Miktionen/24 h				
Mittlerer Wert bei Baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	1,4 (12%)	2,3 (19%)	2,7 (23%)	1,9 (16%)
Veränderung gegenüber Baseline in %	1138	552	1158	250
n		<0,001	<0,001	0,004
p-Wert*				
Zahl der Drangepisoden/24 h				
Mittlerer Wert bei Baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	2,0 (32%)	2,9 (49%)	3,4 (55%)	2,1 (39%)
Veränderung gegenüber Baseline in %	1124	548	1151	250
n		<0,001	<0,001	0,031
p-Wert*				
Zahl der Inkontinenzepisoden/24 h				
Mittlerer Wert bei Baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	1,1 (38%)	1,5 (58%)	1,8 (62%)	1,1 (48%)
Veränderung gegenüber Baseline in %	781	314	778	157
n		<0,001	<0,001	0,009
p-Wert*				
Zahl der Nykturieepisoden/24 h				
Mittlerer Wert bei Baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	0,4 (22%)	0,6 (30%)	0,6 (33%)	0,5 (26%)
Veränderung gegenüber Baseline in %	1005	494	1035	232
n		0,025	<0,001	0,199
p-Wert*				
Harnvolumen/Miktion				
Mittlerer Wert bei Baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Mittlere Zunahme gegenüber Baseline	9 ml (5%)	32 ml (21%)	43 ml (26%)	24 ml (16%)
Veränderung gegenüber Baseline in %	1135	552	1156	250
n		<0,001	<0,001	<0,001
p-Wert*				
Zahl der Vorlagen/24 h				
Mittlerer Wert bei Baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	0,8 (27%)	1,3 (46%)	1,3 (48%)	1,0 (37%)
Veränderung gegenüber Baseline in %	238	236	242	250
n		<0,001	<0,001	0,010
p-Wert*				

N-Oxid, ca. 9% in Form des Metaboliten 4R-Hydroxy-N-Oxid und ca. 8% in Form des aktiven Metaboliten 4R-Hydroxysolifenacin.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich im therapeutischen Dosierungsbereich linear.

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung abhängig vom Lebensalter des Patienten ist nicht erforderlich. Studien mit älteren Patienten haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Solifenacin (wiedergegeben als AUC) bei gesunden älteren Probanden (65 bis 80 Jahre) nach Gabe von Solifenacinsuccinat (5 mg bzw. 10 mg einmal täglich) mit der von gesunden jüngeren Probanden (unter 55 Jahren) vergleichbar ist. Die mittlere Resorptionsrate,

gemessen an der t_{max} , war bei den älteren Probanden etwas niedriger und die terminale Halbwertszeit war um ungefähr 20% länger. Diese moderaten Unterschiede wurden als klinisch nicht signifikant erachtet.

Die Pharmakokinetik von Solifenacin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Solifenacin wird nicht vom Geschlecht beeinflusst.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik von Solifenacin wird nicht von der ethnischen Zugehörigkeit beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die AUC und C_{max} von Solifenacin bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion unterschieden sich nicht signifikant von denen bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) war die Exposition gegenüber Solifenacin signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Die C_{max} lag um etwa 30%, die AUC um mehr als 100% und die $t_{1/2}$ um mehr als 60% höher. Zwischen der Kreatinin-Clearance und der Solifenacin-Clearance bestand eine statistisch signifikante Korrelation. Die Pharmakokinetik bei Hämodialysepatienten wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh 7 bis 9) war die C_{max} nicht beeinflusst; die AUC war um 60% erhöht und die $t_{1/2}$ verdoppelt. Die Pharmakokinetik von Solifenacin bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Fertilität, zur embryofetalen Entwicklung, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung bei Mäusen führte die Behandlung der Muttertiere mit Solifenacin in klinisch relevanten Dosierungen während der Laktation dosisabhängig zu einer niedrigeren postpartalen Überlebensrate, zu Untergewicht der Jungtiere und zu einer verzögerten körperlichen Entwicklung.

Eine dosisabhängige erhöhte Mortalität ohne vorausgehende klinische Anzeichen trat bei jungen Mäusen auf, die ab Tag 10 oder Tag 21 nach der Geburt mit Dosen behandelt wurden, die eine pharmakologische Wirkung erzielten. In beiden Gruppen war die Mortalität höher als bei erwachsenen Mäusen. Bei jungen Mäusen, die postnatal ab Tag 10 behandelt wurden, war die Plasma-Exposition höher als bei erwachsenen Mäusen; ab Tag 21 postnatal war die systemische Exposition mit der von erwachsenen Mäusen vergleichbar. Die klinischen Implikationen der erhöhten Mortalität in jungen Mäusen sind nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hypromellose (3 cP)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose (5 cP)
Talkum
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (5-mg-Tabletten)
Eisen(III)-oxid (10-mg-Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC/PVDC--Aluminium-Blistertabletten verpackt.

Packungsgrößen: Blistertabletten zu 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 und 200 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 96166.00.00
Zul.-Nr.: 96167.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig