# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solifenacinsuccinat Mylan 5 mg Filmtabletten
Solifenacinsuccinat Mylan 10 mg Filmtabletten

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Solifenacinsuccinat Mylan 5 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 5 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 3,8 mg Solifenacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 59.5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Solifenacinsuccinat Mylan 10 mg Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 10 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 7,5 mg Solifenacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 119 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Solifenacinsuccinat Mylan 5 mg Filmtabletten:
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette, ca. 5,6 mm, mit der Prägung „M“ auf einer Seite der Tablette und „SF“ über „5“ auf der anderen Seite.

Solifenacinsuccinat Mylan 10 mg Filmtabletten:
Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette, ca. 7,6 mm, mit der Prägung „M“ auf einer Seite der Tablette und „SF“ über „10“ auf der anderen Seite.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
*Erwachsene und ältere Patienten*

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

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Solifenacin bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Solifenacinsuccinat Mylan darf daher bei Kindern nicht angewendet werden.

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) nicht erforderlich. Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) sollen mit Vorsicht behandelt werden und 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) sollen mit Vorsicht behandelt werden und nicht mehr als 5 mg einmal täglich erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

*Starke Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol oder von anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Ritonavir, Nelfinavir oder Itraconazol, in der therapeutischen Dosierung, ist die Höchstdosis von Solifenacinsuccinat auf 5 mg zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung
Solifenacinsuccinat Mylan wird peroral eingenommen und unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

## 4.3 Gegenanzeigen

Solifenacin ist bei Patienten mit Harnverhalt, einer schweren gastrointestinalen Erkrankung (einschließlich eines toxischen Megakolons), einer Myasthenia gravis oder einem Engwinkelglaukom sowie bei Patienten, die ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen, kontraindiziert.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 5.2).
- Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2).
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die gleichzeitig mit einem CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit Solifenacin sind sonstige Ursachen der erhöhten Miktionsfrequenz (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) auszuschließen. Bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist eine geeignete antibakterielle Therapie einzuleiten.

Solifenacin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:
- klinisch signifikanter, obstruktiver Blasenentleerungsstörung, bei denen das Risiko des Harnverhalts besteht.
- einer obstruktiven gastrointestinalen Erkrankung.
- dem Risiko einer verminderten gastrointestinalen Motilität.
- einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg nicht überschritten werden.
- einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg nicht überschritten werden.
- gleichzeitiger Therapie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor, z. B. Ketoconazol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
- einer Hiatushernie/gastroösophagealem Reflux und/oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die eine Ösophagitis hervorrufen oder zu einer Exazerbation der Ösophagitis führen können (wie z. B. Bisphosphonate).
- einer autonomen Neuropathie.

QT-Verlängerungen und Torsade de Pointes wurden bei Patienten mit Risikofaktoren wie etwa bestehendem Long-QT-Syndrom und Hypokaliämie beobachtet.

Die Sicherheit und die Wirksamkeit bei Patienten mit einer Detrusor-Überaktivität infolge neurogener Ursachen wurden bisher nicht nachgewiesen.
Bei einigen Patienten, die Solifenacin eingenommen haben, wurden Angioödeme mit Obstruktion der Atemwege berichtet. Wenn ein Angioödem auftritt, sollte die Behandlung mit Solifenacin abgebrochen und eine geeignete Therapie und/oder Maßnahme eingeleitet werden.

Bei einigen mit Solifenacin behandelten Patienten wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei Patienten, die anaphylaktische Reaktionen entwickeln, sollte die Behandlung mit Solifenacin abgebrochen und eine geeignete Therapie und/oder Maßnahme eingeleitet werden.

Die maximale Wirkung von Solifenacin kann frühestens nach 4 Wochen bestimmt werden.

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

## 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 Therapie mit Solifenacin und der Einleitung einer anderen anticholinergen Therapie sollte ungefähr eine Woche liegen. Die therapeutische Wirkung von Solifenacin kann durch die gleichzeitige Gabe cholinerger Rezeptoragonisten vermindert werden.

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

*In-vitro*-Studien belegen, 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 von Arzneimitteln beeinflusst, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf das pharmakokinetische Profil von Solifenacin

Solifenacin wird von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg/Tag), einem starken CYP3A4-Inhibitor, führte zu einer zweifachen Zunahme der AUC von Solifenacin, während Ketoconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag zu einer Zunahme der AUC von Solifenacin um das Dreifache führte. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol oder mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir oder Itraconazol) in therapeutischer Dosierung die Höchstdosis von Solifenacinsuccinat auf 5 mg zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Behandlung mit Solifenacin und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert.

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

Wirkung von Solifenacin auf das pharmakokinetische Profil anderer Arzneimittel

*Orale Kontrazeptiva*
Bei Einnahme von Solifenacin zeigten sich keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Solifenacin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel).

*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 Anwendung von Solifenacin hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Digoxin.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über Frauen vor, die unter der Anwendung von Solifenacin schwanger wurden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädigende Wirkungen auf die Fertilität, die Entwicklung des Embryos/Fetus oder den Geburtsverlauf (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bei der Verschreibung für Schwangere ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Exkretion von Solifenacin in die Muttermilch beim Menschen 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 Solifenacinsuccinat Mylan in der Stillzeit ist daher zu vermeiden.

## 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 (siehe Abschnitt 4.8) führen kann, können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, eingeschränkt sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Solifenacin kann dieses Arzneimittel anticholinerge Nebenwirkungen von (in der Regel) leichtem bis mittlerem Schweregrad hervorrufen. Die Häufigkeit des Auftretens anticholinerger Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung von Solifenacin war Mundtrockenheit. Sie trat bei 11 % der Patienten, 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 auf. Die Mundtrockenheit war in der Regel leichten Schweregrades und führte nur gelegentlich zum Therapieabbruch. Die Compliance war im Allgemeinen sehr hoch (ungefähr 99 %), und ungefähr 90 % der Patienten, die Solifenacinsuccinat erhielten, nahmen über die gesamte Dauer von 12 Wochen an der Studie teil und schlossen sie ab.

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

| Systemorgan-klassen gemäß MedDRA-Datenbank | 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 Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | Harnwegs-infektion Zystitis | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | | Anaphylak-tische Reaktion* |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | | | | | | Verminder-ter Appetit* Hyper-kaliämie* |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | Halluzina-tionen* | Delirium* |

| Systemorgan-klassen gemäß MedDRA-Datenbank | 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 Grund-lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Verwirrt-heits-zu-stand* | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | Somnolenz<br>Dysgeusie | Schwindel*<br>Kopf-schmer-zen* | | |
| Augen-erkrankungen | | Ver-schwommenes Sehen | Augen-trockenheit | | | Glaukom* (Grüner Star) |
| Herz-erkrankungen | | | | | | Torsade de Pointes*<br>QT-Verlän-gerung im EKG*<br>Vorhof-flimmern*<br>Palpita-tionen*<br>Tachy-kardie* |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Trocken-heit der Nase | | | Dysphonie* |
| Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts | Mund-trockenheit | Obstipation<br>Übelkeit<br>Dyspepsie<br>Bauch-schmerzen | Gastro-ösophagealeReflux-krankheit<br>Trockene Kehle | Kolon-obstruktion<br>Koprostase<br>Erbrechen* | | Ileus*<br>Ab-dominelle Beschwer-den* |
| Leber- und Gallen-erkrankungen | | | | | | Leber-erkrankungen*<br>Abnormaler Leberfunk-tions-test* |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes | | | Trockene Haut | Juckreiz*<br>Ausschlag* | Erythema multiforme*<br>Urtikaria*<br>Angioödem | Exfoliative Dermatitis* |
| Skelettmus-kulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen | | | | | | Muskel-schwäche* |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Erschwerte Miktion | Harnverhalt | | Nierenfunk-tions-störung* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort | | | Müdigkeit<br>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 möglicherweise zu schweren anticholinergen Wirkungen führen. Die höchste Dosis Solifenacinsuccinat, die einem einzelnen Patienten versehentlich verabreicht wurde, war 280 mg innerhalb von 5 Stunden, die zu einer Veränderung des mentalen Zustandes führte, ohne einen Krankenhausaufenthalt zu erfordern.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung von Solifenacinsuccinat sollte der Patient mit Aktivkohle behandelt werden. Eine Magenspülung ist sinnvoll, wenn innerhalb einer Stunde durchgeführt, Erbrechen darf jedoch nicht induziert werden.

Wie von anderen Anticholinergika bekannt, können die Symptome folgendermaßen behandelt werden:
- Bei schweren zentralen anticholinergen Nebenwirkungen, wie Halluzinationen oder ausgeprägten Erregungszuständen: Behandlung mit Physostigmin oder Carbachol.
- Konvulsionen oder ausgeprägte Erregungszustände: Behandlung mit Benzodiazepinen.
- Bei respiratorischer Insuffizienz: Behandlung durch künstliche Beatmung.
- Bei Tachykardie: Behandlung mit Betarezeptorenblockern.
- Bei Harnverhalt: Behandlung durch Katheterisierung.
- Mydriasis: Behandlung mit Pilocarpin-Augentropfen und/oder Abdunkeln des Patientenzimmers.

Wie bei anderen Muscarinrezeptorantagonisten ist im Fall einer Überdosierung bei Patienten mit einem bekannten 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, Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz) besondere Vorsicht geboten.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Solifenacin ist ein kompetitiver, spezifischer, cholinerger Rezeptorantagonist.

Die Harnblase wird von parasympathischen, cholinergen Nerven innerviert. Acetylcholin bewirkt über Muskarinrezeptoren, hauptsächlich über den Subtyp M3, eine Kontraktion der glatten Muskulatur des M. detrusor. 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Therapie mit Solifenacinsuccinat 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 Dosierung von 5 mg als auch bei der Dosierung von 10 mg Solifenacinsuccinat zu einer statistisch signifikanten Verbesserung bei den primären und den sekundären Endpunkten, verglichen mit Placebo. Eine Wirksamkeit wurde bereits innerhalb von einer Woche nach Therapiebeginn beschrieben und stabilisierte sich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Eine offene Langzeitstudie zeigte, dass die Wirksamkeit über mindestens 12 Monate aufrechterhalten wurde. Nach einer Therapiedauer von 12 Wochen waren circa 50 % der Patienten mit Harninkontinenz vor Therapiebeginn frei von Inkontinenzepisoden. Zusätzlich erreichten 35 % der Patienten eine Miktionshäufigkeit von weniger als 8 Miktionen täglich.

Die Behandlung der Symptome der überaktiven Blase erbrachte auch einen Nutzen bei einigen Messparametern der Lebensqualität, wie bei der Wahrnehmung der allgemeinen Befindlichkeit, bei der Bedeutung bzw. den Auswirkungen der Harninkontinenz, bei Messung der Einschränkung der Rollenwahrnehmung und der körperlichen und sozialen Funktionen, sowie bei der emotionalen Befindlichkeit, dem Schweregrad der Symptome und bei Parametern für den Schweregrad des Einflusses auf den Schlaf/die Energie.

*Ergebnisse aus vier kontrollierten Studien der Phase 3 (gepoolte Daten) nach einer Therapiedauer von 12 Wochen*

| | Plazebo | Solifenacinsuccinat 5 mg einmal täglich | Solifenacinsuccinat 10 mg einmal täglich | Tolterodin 2 mg zweimal täglich |
|---|---|---|---|---|
| Zahl der Miktionen/24 h | | | | |
| Mittlerer Wert bei Baseline | 11,9 | 12,1 | 11,9 | 12,1 |
| Mittlere Reduktion gegenüber Baseline | 1,4 | 2,3 | 2,7 | 1,9 |
| Veränderung gegenüber Baseline in % | (12 %) | (19 %) | (23 %) | (16 %) |
| n | 1138 | 552 | 1158 | 250 |
| p-Wert* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,004 |
| Zahl der Drang-Episoden/24 h | | | | |

| | Plazebo | Solifenacinsuccinat 5 mg einmal täglich | Solifenacinsuccinat 10 mg einmal täglich | Tolterodin 2 mg zweimal täglich |
|---|---|---|---|---|
| Mittlerer Wert bei Baseline | 6,3 | 5,9 | 6,2 | 5,4 |
| Mittlere Reduktion gegenüber Baseline | 2,0 | 2,9 | 3,4 | 2,1 |
| Veränderung gegenüber Baseline in % | (32 %) | (49 %) | (55 %) | (39 %) |
| n | 1124 | 548 | 1151 | 250 |
| p-Wert* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,031 |
| Zahl der Inkontinenz-Episoden/24 h | | | | |
| Mittlerer Wert bei Baseline | 2,9 | 2,6 | 2,9 | 2,3 |
| Mittlere Reduktion gegenüber Baseline | 1,1 | 1,5 | 1,8 | 1,1 |
| Veränderung gegenüber Baseline in % | (38 %) | (58 %) | (62 %) | (48 %) |
| n | 781 | 314 | 778 | 157 |
| p-Wert* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,009 |
| Zahl der Nykturie-Episoden/24 h | | | | |
| Mittlerer Wert bei Baseline | 1,8 | 2,0 | 1,8 | 1,9 |
| Mittlere Reduktion gegenüber Baseline | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,5 |
| Veränderung gegenüber Baseline in % | (22 %) | (30 %) | (33 %) | (26 %) |
| n | 1005 | 494 | 1035 | 232 |
| p-Wert* | | 0,025 | < 0,001 | 0,199 |
| Miktionsvolumen/Miktion | | | | |
| Mittlerer Wert bei Baseline | 166 ml | 146 ml | 163 ml | 147 ml |
| Mittlere Reduktion gegenüber Baseline | 9 ml | 32 ml | 43 ml | 24 ml |
| Veränderung gegenüber Baseline in % | (5 %) | (21 %) | (26 %) | (16 %) |
| n | 1135 | 552 | 1156 | 250 |
| p-Wert* | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| Zahl der Vorlagen/24 h | | | | |
| Mittlerer Wert bei Baseline | 3,0 | 2,8 | 2,7 | 2,7 |
| Mittlere Reduktion gegenüber Baseline | 0,8 | 1,3 | 1,3 | 1,0 |
| Veränderung gegenüber Baseline in % | (27 %) | (46 %) | (48 %) | (37 %) |
| n | 238 | 236 | 242 | 250 |
| p-Wert* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,010 |

Anmerkung: In 4 der zulassungsrelevanten Studien kamen Solifenacinsuccinat 10 mg und Plazebo zur Anwendung. In 2 dieser 4 Studien wurde auch Solifenacinsuccinat 5 mg angewendet und in einer dieser Studien auch Tolterodin 2 mg zweimal täglich.

Es wurden nicht alle Parameter und Behandlungsgruppen in jeder einzelnen Studie evaluiert. Daher kann die Zahl der Patienten je nach Parameter und je nach Behandlungsgruppe variieren.

* p-Wert für den paarweisen Vergleich mit Placebo.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Plasmaspitzenkonzentration ($C_{max}$) von Solifenacin wird 3 bis 8 Stunden nach der Einnahme der Solifenacinsuccinat-Tabletten erreicht. $T_{max}$ ist dosisunabhängig. $C_{max}$ und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nehmen zwischen 5 mg und 40 mg dosisproportional zu.

Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 90 %.

Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf $C_{max}$ oder die AUC von Solifenacin.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Solifenacin nach intravenöser Applikation beträgt ungefähr 600 l. Solifenacin wird zum Großteil (zu etwa 98 %) an Plasmaproteine gebunden, vor allem an saures Alpha-1-Glykoprotein.

Biotransformation

Solifenacin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt, in erster Linie vom Cytochrom P4503A4 (CYP3A4). Es gibt jedoch auch andere Stoffwechselwege, die an der Metabolisierung von Solifenacin beteiligt sein können. Die systemische Clearance von Solifenacin liegt bei ungefähr 9,5 l/h und die terminale Halbwertszeit von Solifenacin beträgt 45-68 h. Nach peroraler Anwendung wurden neben Solifenacin ein pharmakologisch wirksamer Metabolit (4R-Hydroxysolifenacin) und drei inaktive Metaboliten (N-Glucuronid, N-Oxid und 4R-Hydroxy-N-Oxid von Solifenacin) im Plasma festgestellt.

Elimination

Nach der Applikation einer Einzeldosis von 10 mg [$^{14}$C-markiertem] Solifenacin wurden in einem Zeitraum von 26 Tagen ungefähr 70 % der Radioaktivität im Urin und 23 % im Stuhl nachgewiesen. Im Urin wurden ungefähr 11 % der radioaktiven Substanz als unverändert ausgeschiedener Wirkstoff wiedergefunden, von den Metaboliten etwa 18 % des N-Oxids, 9 % des 4R-Hydroxy-N-Oxids und 8 % des 4R-Hydroxy-Metaboliten (aktiver Metabolit).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich im therapeutischen Dosierungsbereich linear.

Sonstige Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Eine Anpassung der Dosis im Hinblick auf das Lebensalter der Patienten ist nicht erforderlich. Studien mit älteren Patienten ergaben, dass die Exposition gegenüber Solifenacin, als AUC zum Ausdruck gebracht, nach der Applikation von Solifenacinsuccinat (5 mg bzw. 10 mg einmal täglich) bei gesunden älteren Probanden (im Alter von 65 bis 80 Jahren) und bei gesunden jüngeren Probanden (unter 55 Jahren) ähnlich ist. Die mittlere Resorptionsrate, die als $t_{max}$ wiedergegeben wurde, war bei den älteren Patienten leicht verzögert und die terminale Halbwertszeit um ungefähr 20 % verlängert.
Diese geringen Unterschiede wurden als nicht klinisch signifikant erachtet.

*Kinder und Jugendliche*
Das pharmakokinetische Profil von Solifenacin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht bestimmt.

*Geschlecht*
Das pharmakokinetische Profil von Solifenacin wird nicht vom Geschlecht beeinflusst.

*Ethnische Zugehörigkeit*
Das pharmakokinetische Profil von Solifenacin wird nicht von der ethnischen Zugehörigkeit beeinflusst.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Die Werte für AUC und $C_{max}$ von Solifenacin bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion unterschieden sich nicht signifikant von den Werten bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die Exposition von Solifenacin signifikant höher als bei der Kontrollgruppe mit Erhöhung der Werte für $C_{max}$ um etwa 30 %, der AUC-Werte um mehr als 100 % und der $t_{1/2}$ um mehr als 60 %. Zwischen der Kreatinin-Clearance und der Solifenacin-Clearance bestand eine statistisch signifikante Korrelation.

Für Hämodialyse-Patienten wurde das pharmakokinetische Profil nicht bestimmt.

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7 bis 9) bleibt $C_{max}$ unbeeinflusst, die AUC vergrößert sich um 60 % und $t_{1/2}$ verdoppelt sich. Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion wurde das pharmakokinetische Profil von Solifenacin nicht bestimmt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Fertilität, embryofetalen Entwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten 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 in der Laktationsperiode dosisabhängig zu einer niedrigeren postpartalen Überlebensrate, zu Untergewicht der Jungtiere und einer verzögerten körperlichen Entwicklung. Bei jungen Mäusen, die ab Tag 10 oder ab Tag 21 nach der Geburt mit Dosen behandelt wurden, die eine pharmakologische Wirkung erreichten, trat ohne vorausgehende klinische Anzeichen eine dosisabhängige erhöhte Mortalität auf, und beide Gruppen hatten eine höhere Mortalität verglichen mit 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 vergleichbar zu erwachsenen Mäusen. 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

Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Propylenglycol
Eisenoxid(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E172)
10 mg zusätzlich: Eisen(III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen: 3 Jahre
HDPE-Flaschenpackungen: 2 Jahre. Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 100 Tagen verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blisterpackungen (PVC-Al) bestehend aus klarem, transparenten PVC auf der einen Seite und Aluminiumfolie (hart) beschichtet mit einem Heißsiegellack auf der anderen Seite.

30, 50, 90 Tabletten.

HDPE-Flaschenpackungen bestehend aus runden weißen Weithalsflaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißen opaken Polypropylen-Kappen mit Aluminium-Induktionsdichtungseinlage mit 30, 50, 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

5 mg: 92958.00.00
10 mg: 92959.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.12.2015/29.03.2021

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig