Solifenacin AAA-Pharma® 10 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solifenacin AAA-Pharma® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 10 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 7,5 mg Solifenacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (129,500 mg)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die 10-mg-Tabletten sind runde, 7,5 mm große, hellrosa Tabletten mit Prägung „SOL" auf der einen und „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 Solifenacin AAA-Pharma einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosierung auf 10 mg Solifenacin AAA-Pharma einmal täglich erhöht werden.

Pädiatrische Patienten
Die Sicherheit und die Wirksamkeit bei Kindern wurden noch nicht bestimmt. Solifenacin AAA-Pharma 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 besonderer 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 besonderer 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

Solifenacin AAA-Pharma 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.

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der 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 AAA-Pharma sind sonstige Ursachen der erhöhten Miktionsfrequenz (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) auszuschließen. Bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist eine geeignete antibakterielle Therapie einzuleiten.

Solifenacin AAA-Pharma 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 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 Solifenacinsuccinat eingenommen haben, wurden Angioödeme mit Obstruktion der Atemwege berichtet. Wenn ein Angioödem auftritt muss Solifenacinsuccinat sofort abgesetzt werden und eine geeignete Behandlung der aufgetretenen Symptome ergriffen werden.

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

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

Solifenacin AAA-Pharma enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische 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 AAA-Pharma 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 Solifenacinsuccinat zeigten sich keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Solifenacin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel).

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

Digoxin
Die Anwendung von Solifenacinsuccinat 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 lassen nicht auf direkt schädigende Wirkungen auf die Fertilität, die Entwicklung des Embryos/Fetus oder den Geburtsverlauf schließen (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 Solifenacin AAA-Pharma 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 Nebenwirkungen) 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 Solifenacinsuccinat 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 Solifenacinsuccinat 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.

Siehe Tabelle

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen 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 Grundlage der Verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektion Zystitis			
Störungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Verminderter Appetit* Hyperkaliämie*
Psychiatrische Erkrankungen					Halluzinationen* Verwirrtheitszustand*	Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems			Somnolenz Dysgeusie	Schwindel* Kopfschmerzen*		
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Augentrockenheit			Glaukom* (Grüner Star)
Herz-Kreislauferkrankungen						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 Trockene Kehle	Kolonobstruktion Koprostase Erbrechen*		Ileus* Abdominelle Beschwerden*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklassen 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 Grundlage der Verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber-/Gallenerkankungen						Lebererkrankungen* Abnormaler Leberfunktionstest*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Trockene Haut	Juckreiz* Ausschlag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes						Muskelschwäche*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erschwerte Miktion	Harnverhalt		Nierenfunktionsstörung*
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 Solifenacin AAA-Pharma 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: Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz, 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 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.

Siehe Tabelle

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 P450 3A4 (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-Hydroxy-solifenacin) 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.

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

	Placebo	**Solifenacin-succinat 5 mg einmal täglich**	**Solifenacin-succinat 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				
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 Zunahme 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 Placebo 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.

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 Potenzial 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
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Instacoat Universal Light Pink bestehend aus:
Hypromellose
Talkum
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis:
Die Tabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen in Blisterpackungen:
10, 30, 50, 60, 90 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AAA-Pharma GmbH
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
Deutschland
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202490.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18/02/2020

10. STAND DER INFORMATION

10/2021

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt