

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solifenacinsuccinat Alkem 5 mg Filmtabletten
Solifenacinsuccinat Alkem 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Solifenacinsuccinat Alkem 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Solifenacinsuccinat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 107,5 mg Lactose-Monohydrat.

Solifenacinsuccinat Alkem 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Solifenacinsuccinat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 102,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Solifenacinsuccinat Alkem 5 mg Filmtabletten

Hellgelbe, runde Filmtablette, mit Prägung "S5" auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Durchmesser der Tablette ca. 7,60 mm ± 0,3 mm.

Solifenacinsuccinat Alkem 10 mg Filmtabletten

Hellrosafarbene, runde Filmtablette, mit Prägung "S10" auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Durchmesser der Tablette ca. 7,60 mm ± 0,3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Solifenacinsuccinat Alkem ist bei Erwachsenen indiziert zur symptomatischen 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

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 Solifenacinsuccinat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Solifenacinsuccinat Alkem sollte daher bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >30 ml/min) nicht erforderlich. Patienten mit stark eingeschränkter 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).

Eingeschränkte 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 anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Ritonavir, Nelfinavir oder Itraconazol in therapeutischer Dosierung ist die Höchstdosis von Solifenacinsuccinat Alkem auf 5 mg zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Solifenacinsuccinat Alkem wird peroral eingenommen und unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Solifenacinsuccinat ist bei Patienten mit Harnverhalt, schwerer gastrointestinaler Erkrankung (einschließlich eines toxischen Megakolons), 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 stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Solifenacinsuccinat Alkem 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
- stark eingeschränkter 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.
- mäßig eingeschränkter 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 Wirksamkeit bei Patienten mit einer Detrusor-Überaktivität infolge neurogener Ursachen wurde bisher nicht nachgewiesen.

Bei einigen Patienten, die Solifenacinsuccinat eingenommen hatten, wurden Angioödeme mit Obstruktion der Atemwege berichtet. Wenn ein Angioödem auftritt, sollten Solifenacinsuccinat abgesetzt und eine geeignete Behandlung und/oder geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

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

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glukose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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 Solifenacinsuccinat Alkem und der Einleitung einer anderen anticholinergen Therapie sollte ungefähr eine Woche liegen. Die therapeutische Wirkung von Solifenacinsuccinat kann durch die gleichzeitige Gabe cholinergischer Rezeptoragonisten vermindert werden.

Solifenacinsuccinat 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 Solifenacinsuccinat in therapeutischen Konzentrationen die CYP-Enzyme 1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4 aus humanen Lebermikrosomen nicht hemmt. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Solifenacinsuccinat die Clearance von Arzneimitteln beeinflusst, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf das pharmakokinetische Profil von Solifenacinsuccinat

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

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

Die Wirkungen einer Enzyminduktion auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Solifenacinsuccinat und dessen Metaboliten sowie die Wirkung von hochaffinen CYP3A4-Substraten auf die Exposition mit Solifenacinsuccinat wurden nicht geprüft. Da Solifenacinsuccinat 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 Solifenacinsuccinat auf das pharmakokinetische Profil anderer Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva

Bei Einnahme von Solifenacinsuccinat zeigten sich keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Solifenacinsuccinat 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 Solifenacinsuccinat 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 Solifenacinsuccinat in die Muttermilch beim Menschen vor. Bei Mäusen gingen Solifenacinsuccinat 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 in der Stillzeit ist daher zu vermeiden.

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

Da Solifenacinsuccinat, 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 Sicherheitsprofils

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung kann Solifenacinsuccinat anticholinerge Nebenwirkungen von (in der Regel) leichtem bis mittlerem Schweregrad hervorrufen. Die Häufigkeit des Auftretens anticholinergischer 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.

Tabellarische Auflistung 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			
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Verminderter Appetit*, Hyperkaliämie*
Psychiatrische Erkrankungen					Halluzinationen*, Verwirrheitszustand*	Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems			Somnolenz, Dysgeusie	Schwindel*, Kopfschmerzen*		
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Augentrockenheit			Glaukom*

Herzerkrankungen						Torsade de Pointes*, QT-Verlängerung im EKG*, Vorhofflimmern*, Palpitationen*, Tachykardie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Trockenheit der Nase			Dysphonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mund-trockenheit	Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit, trockene Kehle	Kolon-obstruktion, Koprostase, Erbrechen*		Ileus*, abdominelle Beschwerden*
Leber- und Gallenerkrankungen						Lebererkrankungen*, abnormaler Leberfunktions-test*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Trockene Haut	Juckreiz*, Ausschlag*	Erythema multiforme*, Urtikaria*, Angioödem*	Exfoliative Dermatitis*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Muskelschwäche*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erschwerte Miktio	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 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 sie innerhalb einer Stunde durchgeführt wird, Erbrechen sollte jedoch nicht induziert werden.

Wie von anderen Anticholinergika bekannt, können die Symptome folgendermaßen behandelt werden:

- schwere zentrale anticholinerge Nebenwirkungen wie Halluzinationen oder ausgeprägte Erregungszustände: Behandlung mit Physostigmin oder Carbachol
- Konvulsionen oder ausgeprägte Erregungszustände: Behandlung mit Benzodiazepinen
- respiratorische Insuffizienz: Behandlung durch künstliche Beatmung
- Tachykardie: Behandlung mit Betarezeptorenblockern
- 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 und 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

Solifenacinsuccinat ist ein kompetitiver, spezifischer, cholinergischer Rezeptorantagonist.

Die Harnblase wird von parasymphatischen, cholinergen Nerven innerviert. Acetylcholin bewirkt über Muscarinrezeptoren, hauptsächlich über den Subtyp M3, eine Kontraktion der glatten Muskulatur des M. detrusor. Pharmakologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Solifenacinsuccinat den Muscarinrezeptor vom Subtyp M3 kompetitiv hemmt. Außerdem erwies sich Solifenacinsuccinat als spezifischer Muscarinrezeptorantagonist, 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 Wahrnehmung der allgemeinen Befindlichkeit, Bedeutung bzw. Auswirkungen der Harninkontinenz, Einschränkung der Rollenwahrnehmung und der körperlichen und sozialen Funktionen, emotionale Befindlichkeit, Schweregrad der Symptome und Parameter 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

	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 (12	2,3 (19	2,7 (23	1,9 (16
Veränderung gegenüber Baseline in %	%)	%)	%)	%)
n	1.138	552	1.158	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 (32	2,9 (49	3,4 (55	2,1 (39
Veränderung gegenüber Baseline in %	%)	%)	%)	%)
n	1.124	548	1.151	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 (38	1,5 (58	1,8 (62	1,1 (48
Veränderung gegenüber Baseline in %	%)	%)	%)	%)
n	781	314	778	157
p-Wert*		<0,001	<0,001	0,009

	Placebo	Solifenacin-succinat 5 mg einmal täglich	Solifenacin-succinat 10 mg einmal täglich	Tolterodin 2 mg zweimal täglich
Zahl der Nykturie-Episoden/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 %	%)	%)	%)	%)
n	1.005	494	1.035	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	1.135	552	1.156	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 (27	1,3 (46	1,3 (48	1,0 (37
Veränderung gegenüber Baseline in %	%)	%)	%)	%)
n	238	236	242	250
p-Wert*		<0,001	<0,001	0,010

Anmerkung: In 4 der zulassungsrelevanten Studien kamen Solifenacinsuccinat 10 mg Filmtabletten und Placebo zur Anwendung. In 2 dieser 4 Studien wurde auch Solifenacinsuccinat 5 mg Filmtabletten 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 Behandlungsgruppe variieren.

* p-Wert für den paarweisen Vergleich mit Placebo

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Plasmaspitzenkonzentration ($C_{\max}$) von Solifenacinsuccinat wird 3 bis 8 Stunden nach der Einnahme der Solifenacinsuccinat-Tabletten erreicht. Die $t_{\max}$ 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 Solifenacinsuccinat.

Verteilung

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

Biotransformation

Solifenacinsuccinat 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 Solifenacinsuccinat beteiligt sein können. Die systemische Clearance von Solifenacinsuccinat liegt bei ungefähr 9,5 l/h, und die terminale Halbwertszeit von Solifenacinsuccinat beträgt 45–68 h. Nach peroraler Anwendung wurden neben Solifenacinsuccinat ein pharmakologisch wirksamer Metabolit (4R-Hydroxysolifenacinsuccinat) und drei inaktive Metaboliten (N-Glucuronid, N-Oxid und 4R-Hydroxy-N-Oxid von Solifenacinsuccinat) im Plasma festgestellt.

Elimination

Nach der Applikation einer Einzeldosis von 10 mg [¹⁴C-markiertem] Solifenacinsuccinat wurden in einem Zeitraum von 26 Tagen ungefähr 70 % der Radioaktivität im Urin und 23 % im Stuhl nachgewiesen. Im Urin wurden ungefähr 11 % der Radioaktivität als unveränderter Wirkstoff wiedergefunden, etwa 18 % als N-Oxid-Metabolit, 9 % als 4R-Hydroxy-N-Oxid-Metabolit und 8 % als 4R-Hydroxy-Metabolit (aktiver Metabolit).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich im therapeutischen Dosierungsbereich linear.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis im Hinblick auf das Lebensalter der Patienten ist nicht erforderlich. Studien mit älteren Menschen ergaben, dass die Exposition gegenüber Solifenacinsuccinat, 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 leicht verzögert und die terminale Halbwertszeit um ungefähr 20 % verlängert. Diese geringen Unterschiede wurden als nicht klinisch signifikant erachtet.

Das pharmakokinetische Profil von Solifenacinsuccinat bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht bestimmt.

Geschlecht

Das pharmakokinetische Profil von Solifenacinsuccinat wird nicht vom Geschlecht beeinflusst.

Ethnische Zugehörigkeit

Das pharmakokinetische Profil von Solifenacinsuccinat wird nicht von der ethnischen Zugehörigkeit beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Werte für AUC und $C_{\max}$ von Solifenacinsuccinat 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 gegenüber Solifenacinsulfat 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 Solifenacinsuccinat-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 Solifenacinsuccinat nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Fertilität, embryofetalen Entwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung bei Mäusen führte die Behandlung der Muttertiere mit Solifenacinsuccinat 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

Solifenacinsuccinat Alkem 5 mg Filmtabletten: Opadry yellow 03F12967

Solifenacinsuccinat Alkem 10 mg Filmtabletten: Opadry pink 03F14895

Zusammensetzung von Opadry yellow 03F12967

Hypromellose, Talkum, Macrogol, Titandioxid (E171), Eisenoxidgelb (E172)

Zusammensetzung von Opadry pink 03F14895

Hypromellose, Talkum, Macrogol, Titandioxid (E171), Eisenoxidrot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach erstmaligem Öffnen der HDPE-Flaschen können die Filmtabletten bis zu 100 Tage verwendet werden. Flasche fest verschlossen halten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen nach erstmaligem Öffnen der Flasche siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Solifenacinsuccinat Alkem 5 mg Filmtabletten und Solifenacinsuccinat Alkem 10 mg Filmtabletten sind erhältlich in Packungen mit

- Alu-Alu Blister mit Trockenmittel – 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oder 200 Filmtabletten pro Packung
- HDPE-Flaschen – 30, 90 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ascend GmbH
c/o Pollux Business Center GmbH
Sebastian-Kneipp-Straße 41
60439 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMER

Solifenacinsuccinat Alkem 5 mg Filmtabletten: Zul.-Nr. 2200777.00.00

Solifenacinsuccinat Alkem 10 mg Filmtabletten: Zul.-Nr. 2200778.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15/02/2019

10. STAND DER INFORMATION

06/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflicht