

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vesisol 5 mg-Filmtabletten
Vesisol 10 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vesisol 5 mg-Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 55,25 mg Lactose-Monohydrat

Vesisol 10 mg-Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 110,5 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Vesisol 5 mg-Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten, Durchmesser 6 mm.

Vesisol 10 mg-Filmtabletten

Rosa, runde, bikonvexe Filmtabletten, Durchmesser 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Solifenacin bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Vesisol ist Kindern deshalb nicht zu verabreichen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) ist Vorsicht geboten. In solchen Fällen ist die Dosis einmal täglich 5 mg nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh 7 bis 9) ist Vorsicht geboten. In solchen Fällen ist die Dosis einmal täglich 5 mg nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

Starke Cytochrom-P450 3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol oder therapeutischer Dosen anderer starker CYP3A4-Hemmer wie Ritonavir, Nelfinavir und Itraconazol ist die Dosis auf 5 mg zu beschränken (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit zu schlucken. Sie können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Solifenacin ist kontraindiziert bei Patienten:
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit Harnverhaltung, einer schweren Magen-Darm-Erkrankung (einschließlich toxisches Megakolon), Myasthenia gravis oder Engwinkelglaukom sowie bei Patienten, bei denen ein Risiko für solche Erkrankungen besteht.
- mit Hämodialysepatienten (siehe Abschnitt 5.2).
- mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2).
- mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die einen starken CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Behandlung mit Solifenacin ist zu prüfen, ob die häufige Blasenentleerung auf eine andere Ursache zurückzuführen ist (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung). Bei Patienten mit Harnwegsinfektion ist eine Behandlung mit einer antibakteriellen Substanz einzuleiten.

Solifenacin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit

- klinisch bedeutsamer Blasenhalsostruktion mit dem Risiko einer Harnverhaltung.
- obstruktiver Magen-Darm-Erkrankung.
- Risiko einer verminderten Motilität des Magen-Darm-Trakts.
- stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2); für diese Patienten ist die Dosierung 5 mg nicht zu überschreiten.
- mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh 7 bis 9; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2); für diese Patienten ist die Dosierung 5 mg nicht zu überschreiten.
- gleichzeitiger Behandlung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor wie Ketoconazol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
- Hiatushernie/gastroösophagealem Reflux und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln (wie Bisphosphonate), die eine Ösophagitis hervorrufen oder verschlechtern können.
- vegetativer Neuropathie.

QT-Verlängerung 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 neurogener Überaktivität des Musculus detrusor ist bisher noch nicht erwiesen.

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

Bei einigen Patienten wurden unter Behandlung mit Solifenacin Angioödeme, einhergehend mit einer Einengung der Atemwege, berichtet. Wenn Angioödeme auftreten, ist die Behandlung mit Solifenacin abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Bei einigen, mit Solifenacin behandelten Patienten, wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei Patienten, die anaphylaktische Reaktionen entwickeln, ist die Behandlung mit Solifenacin abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Die volle Wirkung von Solifenacin tritt frühestens nach vier Wochen ein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakologische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften kann die therapeutischen Wirkungen und die Nebenwirkungen von Solifenacin verstärken. Zwischen dem Ende der Therapie mit Solifenacin und der Einleitung einer anderen anticholinergen Behandlung ist ein etwa einwöchiges Intervall einzuhalten. Die therapeutische Wirkung von Solifenacin kann durch die gleichzeitige Verabreichung cholinergischer Rezeptoragonisten vermindert werden.

Solifenacin kann die Wirkung von Arzneimitteln wie Metoclopramid und Cisaprid, welche die Motilität des Magen-Darm-Trakts anregen, vermindern.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Solifenacin in therapeutischen Konzentrationen die Enzyme CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4 aus humanen Lebermikrosomen nicht inhibiert. Daher dürfte Solifenacin die Clearance von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, nicht beeinflussen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Solifenacin

Solifenacin wird von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol (200 mg/Tag) führte zu einer Verdoppelung der AUC von Solifenacin. In einer Dosierung von 400 mg/Tag verursachte Ketoconazol eine Vergrößerung der AUC von Solifenacin um das 3-Fache. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol oder therapeutischer Dosen starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Ritonavir, Nelfinavir und Itraconazol) die maximale Dosis von Solifenacinsuccinat auf 5 mg zu beschränken (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 CYP3A4-Substraten mit höherer Affinität auf die Exposition mit Solifenacin wurden nicht geprüft. 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.

Wirkung von Solifenacin auf die Pharmakokinetik 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 die Pharmakokinetik von *R*-Warfarin oder *S*-Warfarin oder auf deren Wirkung auf die Prothrombinzeit.

Digoxin

Die Einnahme von Solifenacin ließ keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin erkennen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über Frauen vor, die während einer Behandlung mit 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 potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bei der Verordnung von Vesisol an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Ausscheidung von Solifenacin mit der Muttermilch vor. Bei der Maus werden Solifenacin und/oder seine Metaboliten mit der Muttermilch ausgeschieden und verursachen bei neugeborenen Tieren eine dosisabhängige Wachstumsstörung (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Vesisol während 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 führen kann (siehe Abschnitt 4.8), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Solifenacin kann Vesisol 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. Diese Wirkung trat unter einmal täglich 5 mg bei 11%, unter einmal täglich 10 mg bei 22% und unter Placebo bei 4% der Patienten auf. Sie war in der Regel leichten Schweregrades und führte nur gelegentlich zum Therapieabbruch. Die Compliance war im Allgemeinen sehr hoch (ca. 99%). Etwa 90% der mit Solifenacin behandelten Patienten nahmen über die gesamte Dauer von 12 Wochen an der Studie teil.

MedDRA System- organklasse	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			Harnweg- infektion, Zystitis			

MedDRA System- organklasse	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)
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen						Verminderter Appetit*, Hyperkaliämie*
Psychiatrische Erkrankungen					Hallu- zinationen*, Verwirrtheits- zustand*	Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems			Somnolenz, Dysgeusie	Schwindel*, Kopf- schmerzen*		
Augen- erkrankungen		Verschwom- menes Sehen	Trockene Augen			Glaukome* (Grüner Star)
Herz- erkrankungen						Torsade de Pointes*, QT- Verlängerung im EKG*, Vorhofflimmern*, Palpitationen , Tachykardie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Trockene Nase			Dysphonie*
Erkrankungen des Gastro- intestinal trakts	Mund- trocken- heit	Obstipation, Übelkeit, Dyspepsie, Bauch- schmerzen	Gastro- ösophageale Reflux- krankheit, trockener Rachen	Kolon- obstruktion, Koprostase, Erbrechen*		Ileus*, abdominelle Beschwerden*
Leber- und Gallen- erkrankungen						Leber- erkrankungen*, anormaler Leber- funktionstest*
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Haut- trockenheit	Pruritus*, Rash*	Erythema multiforme*, Urticaria*, Angioödeme*	Exfoliative Dermatitis*
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs-						Muskel- schwäche*

MedDRA System- organklasse	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)
und Knochen- erkrankungen						
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Miktions- schwierig- keiten	Harnverhalten g		Nieren- funktionsstörung *
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort			Müdigkeit, periphere Ödeme			

*aus der Anwendungsbeobachtung

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Solifenacinsuccinat kann zu schweren anticholinergen Wirkungen führen. Die höchste, einem Patienten versehentlich verabreichte Dosis betrug 280 mg innerhalb von 5 Stunden und verursachte Veränderungen des mentalen Zustandes, die jedoch keine stationäre Behandlung erforderlich machten.

Bei einer Überdosierung mit Solifenacinsuccinat ist der Patient mit Aktivkohle zu behandeln. Innerhalb einer Stunde nach der Überdosierung ist eine Magenspülung sinnvoll. Erbrechen ist jedoch nicht herbeizuführen.

Wie bei anderen Anticholinergika sind die Symptome wie folgt zu behandeln:

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

Wie bei anderen Muskarinrezeptorantagonisten ist im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit einem bekannten Risiko für QT-Verlängerung (Hypokaliämie, Bradykardie und gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall

verlängern) sowie bei Patienten mit einer vorbestehenden, relevanten Herzerkrankung (Myokardischämie, Herzrhythmusstörungen, dekompensierte Herzinsuffizienz) besondere Vorsicht geboten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologische Spasmolytika

ATC-Code: G04BD08

Wirkmechanismus

Solifenacin ist ein kompetitiver, spezifischer, cholinergischer Rezeptorantagonist.

Die Harnblase wird von parasymphatischen, cholinergen Nerven innerviert. Acetylcholin bewirkt über Muskarinrezeptoren, hauptsächlich über den Subtyp M₃, eine Kontraktion der glatten Muskulatur des Musculus 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 nur eine geringe oder überhaupt keine Affinität zu verschiedenen anderen untersuchten Rezeptoren und Ionenkanälen aufweist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Solifenacinsuccinat in Dosen von täglich 5 mg und 10 mg war Gegenstand mehrerer randomisierter, kontrollierter, klinischer Doppelblindstudien an Männern und Frauen mit überaktiver Blase.

Wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist, kam es im Vergleich zu Placebo unter einer Dosierung von 5 mg wie auch unter 10 mg zu einer statistisch signifikanten Besserung bei den primären und sekundären Endpunkten. Die Wirkung setzte bereits innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn ein und stabilisierte sich über einen Zeitraum von 12 Wochen. In einer offenen Langzeitstudie konnte gezeigt werden, dass die Wirkung mindestens 12 Monate anhält. Nach einer 12-wöchigen Behandlung waren 50% der inkontinenten Patienten frei von Inkontinenzepisoden. Bei 35% der Patienten war die Miktionshäufigkeit < 8/Tag. Die Behandlung der Symptome der überaktiven Blase hatte auch einen günstigen Einfluss auf eine Reihe von Kriterien für die Lebensqualität wie Wahrnehmung des Allgemeinzustands, Auswirkungen der Inkontinenz, Rollenbegrenzung, körperliche und soziale Einschränkungen, Emotionen, Schweregrad der Symptome, Kriterien für den Schweregrad sowie Schlaf/Energie.

Ergebnisse von 4 kontrollierten Phase-3-Studien (gepoolte Daten, Behandlungsdauer: 12 Wochen)

	Placebo	Solifenacin-succinat 1x tägl. 5 mg	Solifenacin-succinat 1x tägl. 10 mg	Tolterodin 2x tägl. 2 mg
Anzahl der Blasenentleerungen/24 h				
Mittelwert vor der Behandlung	11,9	12,1	11,9	12,1
Mittlere Reduktion des Ausgangswerts	1,4	2,3	2,7	1,9
Prozentuale Veränderung	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1.138	552	1.158	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,004
Anzahl der Harndrangepisoden/24 h				
Mittelwert vor der Behandlung	6,3	5,9	6,2	5,4
Mittlere Reduktion des Ausgangswerts	2,0	2,9	3,4	2,1
Prozentuale Veränderung	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1.124	548	1.151	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,031

Anzahl der Inkontinenzepisoden/24 h				
Mittelwert vor der Behandlung	2,9	2,6	2,9	2,3
Mittlere Reduktion des Ausgangswerts	1,1	1,5	1,8	1,1
Prozentuale Veränderung	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,009
Anzahl der nächtlichen Blasenentleerungen/24 h				
Mittelwert vor der Behandlung	1,8	2,0	1,8	1,9
Mittlere Reduktion des Ausgangswerts	0,4	0,6	0,6	0,5
Prozentuale Veränderung	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1.005	494	1.035	232
p-Wert*		0,025	< 0,001	0,199
Harnvolumen/Miktion				
Mittelwert vor der Behandlung	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Mittlere Reduktion des Ausgangswerts	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Prozentuale Veränderung	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1.135	552	1.156	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Anzahl der Einlagen/24 h				
Mittelwert vor der Behandlung	3,0	2,8	2,7	2,7
Mittlere Reduktion des Ausgangswerts	0,8	1,3	1,3	1,0
Prozentuale Veränderung	(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 eingesetzt und in einer Studie wurde 2-mal täglich 2 mg Tolterodin verabreicht.

In manchen Studien wurden nicht alle Parameter und Behandlungsgruppen ausgewertet. Daher kann die Anzahl der Patienten pro Parameter und Behandlungsgruppe unterschiedlich sein.

* p-Wert für den paarweisen Vergleich mit Placebo

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Solifenacin wird 3 bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. t_{max} hängt nicht von der Dosierung ab. C_{max} und AUC steigen zwischen 5 und 40 mg proportional zur Dosis an. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 90%. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf C_{max} und AUC von Solifenacin.

Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Solifenacin nach intravenöser Verabreichung beträgt ca. 600 l. Solifenacin wird in hohem Maße an die Plasmaproteine gebunden (ca. 98%), hauptsächlich an saures α_1 -Glycoprotein.

Biotransformation

Solifenacin wird weitgehend über die Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Aber auch andere Stoffwechselkanäle können an der Metabolisierung von Solifenacin beteiligt sein. Die systemische Clearance von Solifenacin beträgt ca. 9,5 l/h, seine terminale Halbwertszeit 45 bis 68 Stunden. Nach oraler Gabe wurden neben der unveränderten Substanz ein pharmakologisch aktiver Metabolit (4R-

Hydroxysolifenacin) und drei inaktive Metaboliten (N-Glucuronid, N-Oxid und 4R-Hydroxy-N-oxid) von Solifenacin im Plasma nachgewiesen.

Elimination

Nach einmaliger Verabreichung von 10 mg [¹⁴C-markiertem] Solifenacin wurden in einem Zeitraum von 26 Tagen ca. 70% der Radioaktivität im Urin und 23% im Kot nachgewiesen. Im Urin fanden sich ca. 11% der Radioaktivität als unveränderte Substanz, ca. 18% als N-Oxid-, 9% als 4R-Hydroxy-N-oxid- und 8% als 4R-Hydroxy-Metabolit (aktiver Metabolit).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich im therapeutischen Dosisbereich linear.

Eigenschaften bei Patienten

Alter

Eine Anpassung der Dosis im Hinblick auf das Lebensalter der Patienten ist nicht erforderlich.

Untersuchungen an älteren Patienten haben gezeigt, dass die als AUC ausgedrückte Exposition gegenüber Solifenacinsuccinat nach Gabe von einmal täglich 5 mg und 10 mg bei älteren gesunden Probanden (65 bis 80 Jahre) und jüngeren gesunden Probanden (< 55 Jahre) vergleichbar ist. Die als t_{max} ausgedrückte, mittlere Resorptionsrate war bei den älteren Probanden etwas niedriger, die terminale Halbwertszeit hingegen um ca. 20% länger. Diese geringen Unterschiede wurden als klinisch nicht signifikant eingestuft.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Solifenacin durchgeführt.

Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Solifenacin.

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik von Solifenacin wird durch die ethnische Zugehörigkeit nicht beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Hinsichtlich der Werte für AUC und C_{max} von Solifenacin gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und gesunden Probanden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die Exposition gegenüber Solifenacin signifikant größer als bei den Kontrollpersonen. C_{max} war um ca. 30%, AUC um über 100% und $t_{1/2}$ um über 60% erhöht. Zwischen der Creatinin-Clearance und der Solifenacin-Clearance war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu beobachten.

Bei Hämodialysepatienten wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Solifenacin durchgeführt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh 7 bis 9) bleibt C_{max} unverändert, während AUC um 60% erhöht und $t_{1/2}$ verdoppelt wird. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurden keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Solifenacin durchgeführt.

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 von Mäusen führte die Behandlung der Muttertiere mit Solifenacin in klinischen Dosen in der Laktationsperiode dosisabhängig zu einer niedrigeren postpartalen Überlebensrate, einem Untergewicht der Jungtiere und einer verzögerten körperlichen Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Talkum

Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettenfilm

Vesisol 5 mg-Filmtabletten

Opadry gelb OY 32823:

Hypromellose 6cP (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

Eisenoxid gelb (E 172)

Eisenoxid rot (E 172)

Vesisol 10 mg-Filmtabletten

Opadry weiß 03B28796:

Hypromellose 6cP (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

Opadry braun 02F23883:

Hypromellose 5cP (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 6000

Eisenoxid gelb (E 172)

Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vesisol 5 mg-Filmtabletten

5 Jahre

Vesisol 10 mg-Filmtabletten

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Vesisol 5 mg-Filmtabletten Z.Nr.: 135530

Vesisol 10 mg-Filmtabletten Z.Nr.: 135531

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.04.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.12.2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.