

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solifenacin 1A Pharma 5 mg – Filmtabletten  
Solifenacin 1A Pharma 10 mg – Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Solifenacin 1A Pharma 5 mg – Filmtabletten*

Jede Solifenacin 1A Pharma 5 mg – Filmtablette enthält 5 mg Solifenacin Succinat entsprechend 3,8 mg Solifenacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 49,04 mg Lactose (als Monohydrat).

*Solifenacin 1A Pharma 10 mg – Filmtabletten*

Jede Solifenacin 1A Pharma 10 mg – Filmtablette enthält 10 mg Solifenacin Succinat entsprechend 7,5 mg Solifenacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 98,09 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

*Solifenacin 1A Pharma 5 mg – Filmtabletten*

Hellgelbe, runde Filmtablette mit dem Aufdruck 05 auf einer Seite.

*Solifenacin 1A Pharma 10 mg – Filmtabletten*

Hellrosa, runde Filmtablette mit dem Aufdruck 10 auf einer Seite, Bruchrille auf der anderen Seite.

Solifenacin 1A Pharma 10 mg – Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

## 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 Dosis beträgt einmal täglich 5 mg Solifenacin Succinat. Erforderlichenfalls kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg Solifenacin Succinat erhöht werden.

Spezielle Patientengruppen:

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren konnte noch nicht festgestellt werden. Solifenacin 1A Pharma ist bei Kindern und Jugendlichen deshalb nicht anzuwenden.

#### *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 hat 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 - 9) ist Vorsicht geboten. In solchen Fällen hat die Dosis einmal täglich 5 mg nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Starke Cytochrom-P450 3A4-Inhibitoren*

Die maximale Dosis von Solifenacin 1A Pharma muss bei gleichzeitiger Gabe mit Ketoconazol oder therapeutischer Dosen anderer starker CYP3A4-Hemmer wie Ritonavir, Nelfinavir und Itraconazol auf 5 mg beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

Solifenacin 1A Pharma Filmtabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Die Filmtabletten sind unzerkaut und ohne Zerbrechen mit Flüssigkeit zu schlucken. Sie können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Solifenacin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Harnverhaltung, einer schweren Magen-Darm-Erkrankung (einschließlich toxischem Megakolon), Myasthenia gravis oder Engwinkelglaukom sowie bei Patienten, bei denen ein Risiko für solche Erkrankungen besteht
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- die sich einer Hämodialyse unterziehen (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 z.B. Ketoconazol erhalten (siehe Abschnitt 4.5)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vor Beginn der Behandlung mit Solifenacin 1A Pharma 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 1A Pharma ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- klinisch bedeutsamer Blasenhalsostruktion und 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) (Dosierung nicht über 5 mg/Tag)
- mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh 7 - 9; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2) (Dosierung nicht über 5 mg/Tag)
- gleichzeitiger Behandlung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor wie z.B. 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
- autonomer Neuropathie

Bei einigen Patienten wurden unter Behandlung mit Solifenacin Angioödeme, einhergehend mit einer Einengung der Atemwege, berichtet. Wenn Angioödeme auftreten, muss die Behandlung mit Solifenacin abgebrochen und eine geeignete Therapie und/oder geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

Bei Patienten mit neurogener Überaktivität des M. detrusor liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels vor.

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

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

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

Die volle Wirkung von Solifenacin 1A Pharma kann sich frühestens nach vier Wochen zeigen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Pharmakologische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften kann zu verstärkten therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen. Zwischen dem Ende der Therapie mit Solifenacin 1A Pharma und der Fortsetzung einer anderen anticholinergen Behandlung muss ein etwa einwöchiges Intervall eingehalten werden. 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 CYP-Enzyme YP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4, gewonnen aus humanen Lebermikrosomen, nicht inhibiert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Solifenacin die Clearance von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, beeinflusst.

##### 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 Dreifache. Bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol oder therapeutischer Dosen starker CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, Nelfinavir und Itraconazol muss die maximale Dosis von Solifenacin 1A Pharma daher auf 5 mg beschränkt werden (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 untersucht. Da Solifenacin von CYP3A4 metabolisiert wird, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen CYP3A4-Substraten mit einer höheren Affinität (z. B. Verapamil, Diltiazem) und mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin) möglich.

#### Wirkung von Solifenacin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

##### *Orale Kontrazeptiva*

Die Einnahme von Solifenacin 1A Pharma zeigte keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Solifenacin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel).

##### *Warfarin*

Die Einnahme von Solifenacin 1A Pharma hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von R-Warfarin oder S-Warfarin oder auf deren Wirkung auf die Prothrombinzeit.

##### *Digoxin*

Die Einnahme von Solifenacin 1A Pharma 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. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, ist die Einnahme von Solifenacin 1A Pharma nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Ausscheidung von Solifenacin in der Muttermilch vor. Bei der Maus werden Solifenacin und/oder seine Metaboliten in der Muttermilch ausgeschieden und verursachen bei neugeborenen Tieren eine dosisabhängige Wachstumsstörung (siehe Abschnitt 5.3). Die Einnahme von Solifenacin 1A Pharma während der Stillzeit ist zu vermeiden.

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

Solifenacin 1A Pharma hat einen geringen bis mäßigen Einfluss 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**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Solifenacin kann Solifenacin 1A Pharma 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 Solifenacin 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| <b>System-organ-klasse</b>  | <b>Sehr häufig<br/>≥1/10</b> | <b>Häufig<br/>≥1/100,<br/>&lt;1/10</b> | <b>Gelegentlich<br/>≥1/1.000,<br/>&lt;1/100</b> | <b>Selten<br/>≥ 1/10.000,<br/>&lt;1/1.000</b> | <b>Sehr selten<br/>&lt;1/10.000</b>    | <b>Nicht bekannt<br/>(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b> |
|---|------------------------------|--|---|---|--|---|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    |                              |  | Harnwegsinfektion, Cystitis                     |   |  |   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              |                              |  |   |   |  | anaphylaktische Reaktion*   |
| <b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>                       |                              |  |   |   |  | verminderter Appetit*, Hyperkaliämie*   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                |                              |  |   |   | Halluzinationen*, Verwirrheitszustand* | Delirium*   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             |                              |  | Somnolenz, Dysgeusie                            | Schwindel*, Kopfschmerzen                     |  |   |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |                              | verschwommene Sicht                    | trockene Augen                                  |   |  | Glaukom*  |
| <b>Herz-Kreislauf-erkrankungen</b>                                |                              |  |   |   |  | Torsade de pointes*, QT Verlängerung*, Vorhofflimmern*, Palpitationen*, Tachykardie*        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                              |  | trockene Nase                                   |   |  | Dysphonie*  |

|   |                 |  |   |  |  |   |
|---|-----------------|--|---|--|--|---|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | Mundtrockenheit | Obstipation, Nausea, Dyspepsie, Bauchschmerzen | gastroösophageale Refluxkrankheit, trockener Rachen | Kolonobstruktion, Koprostase, Erbrechen* |  | Ileus*, abdominale Beschwerden*                   |
| <b>Leber/Gallen-erkrankungen</b>                                    |                 |  |   |  |  | Lebererkrankungen*, abnormale Leberfunktionstest* |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                 |  | Trockene Haut                                       | Hautausschlag*, Pruritus*                | Erythema multiforme*, Urticaria*, Angioödem* | exfoliative Dermatitis*                           |
| <b>Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes</b>     |                 |  |   |  |  | Muskelschwäche*                                   |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                 |  | Miktionsbeschwerden                                 | Harnverhaltung                           |  | Nierenfunktionsstörung*                           |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                 |  | Müdigkeit, periphere Ödeme                          |  |  |   |

\*beobachtet nach Markteinführung

#### 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**

##### Symptome

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

## Behandlung

Bei einer Überdosierung mit Solifenacin Succinat 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-Rezeptorenblocker
- 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: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz, ATC-Code: G04BD08.

#### Wirkmechanismus

Solifenacin ist ein kompetitiver, spezifischer, cholinergischer Rezeptorantagonist.

Die Harnblase wird von parasymphathischen, cholinergen Nerven innerviert. Acetylcholin bewirkt über Muskarinrezeptoren, hauptsächlich über den Subtyp M<sub>3</sub>, eine Kontraktion der glatten Muskulatur des M.detrusor. Pharmakologische *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Solifenacin den Muskarinrezeptor vom Subtyp M<sub>3</sub> 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 Solifenacin 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 zwölfwöchigen 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<br>5 mg<br>einmal<br>täglich | Solifenacin<br>10 mg<br>einmal<br>täglich | Tolterodin<br>2 mg<br>zweimal<br>täglich |
|---|---------|--|---|--|
| <b>Anzahl der Blasenentleerungen/24 h</b>             |         |  |   |  |
| 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   | 1138    | 552                                      | 1158                                      | 250                                      |
| p-Wert*   |         | <0,001                                   | <0,001                                    | 0,004                                    |
| <b>Anzahl der Harndrangepisoden/24 h</b>              |         |  |   |  |
| 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   | 1124    | 548                                      | 1151                                      | 250                                      |
| p-Wert*   |         | <0,001                                   | <0,001                                    | 0,031                                    |
| <b>Anzahl der Inkontinenzepisoden/24 h</b>            |         |  |   |  |
| 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                                    |
| <b>Anzahl der nächtlichen Blasenentleerungen/24 h</b> |         |  |   |  |
| 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   | 1005    | 494                                      | 1035                                      | 232                                      |
| p-Wert*   |         | 0,025                                    | <0,001                                    | 0,199                                    |
| <b>Harnvolumen/Miktion</b>                            |         |  |   |  |
| 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   | 1135    | 552                                      | 1156                                      | 250                                      |
| p-Wert*   |         | <0,001                                   | <0,001                                    | <0,001                                   |
| <b>Anzahl der Einlagen/24 h</b>                       |         |  |   |  |
| 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 Solifenacin 10 mg und Placebo zur Anwendung. In 2 dieser 4 Studien wurde auch Solifenacin 5 mg eingesetzt und in einer Studie wurde 2mal 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

### Resorption

Drei bis acht Stunden nach Einnahme von Solifenacin-Tabletten ist eine maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Solifenacin zu beobachten.  $t_{max}$  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 (zu ca. 98 %), hauptsächlich an saures alpha-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 – 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 [ $^{14}C$ -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 / Non-Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich im therapeutischen Dosisbereich linear.

### Sonstige Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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 Solifenacin nach Gabe von einmal täglich 5 mg und 10 mg bei älteren gesunden (65 - 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 bedeutsam betrachtet.

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  $\leq$  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 - 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 Potenzial 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.

Bei jungen Mäusen, die von Tag 10 oder von Tag 21 mit einer pharmakologisch-wirksamen Dosis behandelt wurden, trat ohne vorhergehende klinische Anzeichen eine dosisabhängige erhöhte Mortalität auf. Beide Gruppen hatten eine höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu erwachsenen Mäusen. Bei von postnatalem Tag 10 behandelten Jungtieren war die Plasma-Exposition höher als in erwachsenen Mäusen; bei ab postnatalem Tag 21 behandelten Jungtieren war die systemische Exposition vergleichbar zu den erwachsenen Mäusen. Die klinische Implikation für die erhöhte Mortalität bei den jungen Mäusen ist nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Hypromellose

Vorverkleisterte Maisstärke

Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose

Macrogol 6000

Talkum

Titandioxid (E 171)

**Zusätzlich enthalten Solifenacin 1A Pharma 5 mg – Filmtabletten:**

Eisenoxid gelb (E172)

**Zusätzlich enthalten Solifenacin 1A Pharma 10 mg – Filmtabletten:**

Eisenoxid rot (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Filmtabletten in HDPE-Flaschen sind nach dem ersten Öffnen 6 Monate haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Filmtabletten sind verfügbar in PVC//Al Blistern oder Polyethylenflaschen (mit einer Verschlusskappe aus Polypropylen/Trocknungsmittel eingelegt) verpackt in einem Umkarton.

Packungsgrößen bei Blistern: 10, 20, 30, 90 oder 100 Filmtabletten

Packungsgrößen bei Polyethylenflaschen: 30, 56, 60, 84, 90, 100 oder 250 Filmtabletten

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**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Solifenacin 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten Z.Nr: 136217

Solifenacin 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten Z.Nr: 136216

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.05.2015

Datum der letzten Verlängerung: 29.04.2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

10/2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.