

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VESICARE 5 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Solifenasin süksinat: 5 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat: 107.5 mg  
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

İçeriğinde bulunan yardımcı maddeler ile ilgili ayrıntılı bilgi için *Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.*

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir yüzünde  logo ve "150" oyma basılı, açık sarı renkli, yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Aşırı aktif mesane sendromu olan hastalarda görülebilen artmış sıklıkta idrara çıkma ve şiddetli idrar yapma hissi ve/veya sıkışma tipi inkontinansın semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

*Erişkinler (yaşlı hastalar dahil)*

Önerilen solifenasin süksinat dozu günde bir kez 5 mg'dır. Gerekli görüldüğünde solifenasin süksinat dozu günde bir kez 10 mg'a arttırılabilir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde bir kez uygulanır. VESICARE uzun süreli kullanıma uygundur.

##### Uygulama şekli:

VESICARE oral yolla alınmalı ve sıvı yardımıyla bütün olarak yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da yemeklerden ayrı olarak alınabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Hafif-orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi > 30 ml/dakika) olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dakika) dikkatle tedavi edilmeli ve bu hastalara günde bir kez 5 mg'dan daha yüksek dozlar uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### **Karaciğer yetmezliği :**

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh skoru 7-9) dikkatle tedavi edilmeli ve bu hastalara günde bir kez 5 mg'dan daha yüksek dozlar uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklardaki güvenliği ve etkinliği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, VESICARE çocuklarda kullanılmamalıdır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Önerilen solifenasin süksinat dozu günde bir kez 5 mg'dır. Gerekli görüldüğünde solifenasin süksinat dozu günde bir kez 10 mg'a artırılabilir.

#### **Diğer:**

Güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri:

Ketokonazol ile ya da ritonavir, nelfinavir ve itrakonazol gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin terapötik dozları kullanılarak eşzamanlı tedavi uygulandığında, maksimum VESICARE dozu 5 mg ile sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Solifenasin; idrar retensiyonu, şiddetli gastro-intestinal hastalık (toksik megakolon dahil), myastenia gravis ya da dar açılı glokom bulunan ve bu hastalıklar açısından risk taşıyan hastalar,
- Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar (Bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi),
- Hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalar (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler),
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler),
- Ciddi böbrek yetmezliği ya da orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan ve ketokonazol gibi güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile tedavi edilmekte olan (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) hastalarda kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini artırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

VESICARE tedavisinden önce, sık idrar yapmanın diğer nedenleri (kalp yetmezliği ya da böbrek hastalığı) değerlendirilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonu varsa, uygun bir antibakteriyel tedavi başlatılmalıdır.

VESICARE, aşağıdaki durumların bulunduğu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Klinik açıdan önemli, mesane dışı akış obstrüksiyonuna bağlı üriner retensiyon riski,
- Gastro-intestinal obstrüktif bozukluklar,
- Gastro-intestinal motilitede azalma riski,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $\leq 30$  ml/dakika; bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler ve Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) (bu hastalar için doz 5 mg'ı aşmamalıdır),
- Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 7-9; bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler ve Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli) (bu hastalar için doz 5 mg'ı aşmamalıdır),
- Ketokonazol gibi güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile eşzamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler ve Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli),
- Hiatus hernisi/gastro-özefagal reflü ve/veya birlikte özofajite neden olabilen ya da özofajiti alevlendirebilen ilaçların (bifosfonatlar gibi) eş zamanlı kullanımı,
- Otonom nöropati.

Aşırı detrusor aktivitesi için nörojenik bir sebep bulunan hastalardaki güvenliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

VESICARE'in maksimum etkisi en erken 4 hafta sonra saptanabilir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakolojik etkileşimler:

Antikolinerjik özellikleri olan diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, daha belirgin terapötik etkilere ve istenmeyen etkilere yol açabilir. VESICARE tedavisinin tamamlanmasının ardından, bir başka antikolinerjik tedaviye başlamadan önce, yaklaşık bir haftalık bir ara verilmesi sağlanmalıdır. Kolinerjik reseptör agonistlerinin birlikte uygulanması, solifenasinin terapötik etkisini azaltabilir.

Solifenasin, metoklopramid ve sisaprid gibi gastro-intestinal sistem motilitesini uyaran tıbbi ürünlerin etkisini azaltabilir.

Farmakokinetik etkileşimler:

İn vitro araştırmalarda, terapötik konsantrasyonlarda uygulanan solifenasinin insan karaciğer mikrozomları kaynaklı CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ya da 3A4'ü inhibe etmediği gösterilmiştir. Bu nedenle, solifenasinin bu CYP enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların klerensini değiştirme olasılığı bulunmamaktadır.

Diğer tıbbi ürünlerin solifenasinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi:

Solifenasin, CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (200 mg/gün) ile eşzamanlı uygulanması, solifenasinin EEA değerinde iki kat artışa yol açarken, 400 mg/gün dozundaki ketokonazol ile eşzamanlı uygulama solifenasinin EAA değerinde 3 kat artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle, ketokonazol ya da diğer güçlü

CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin; ritonavir, nelfinavir, itraconazol) terapötik dozları ile eşzamanlı olarak kullanıldığında, maksimum VESICARE dozu 5 mg olarak sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Daha yüksek afiniteli CYP3A4 substratlarının solifenasin üzerindeki etkisine ek olarak, enzim indüksiyonunun solifenasinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Solifenasin CYP3A4 tarafından metabolize edildiğinden, daha yüksek afiniteli diğer CYP3A4 substratları (örneğin; verapamil, diltiazem) ve CYP3A4 indükleyicileri (örneğin; rifampisin, fenitoin, karbamazepin) ile farmakokinetik etkileşimlerin olması mümkündür.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği ya da orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, solifenasin ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile eşzamanlı tedavi uygulanması kontrendikedir.

Solifenasinin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi:

Oral Kontraseptifler:

VESICARE alımı ile solifenasin ve kombine oral kontraseptifler (etinil östradiol/levonorgestrel) arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

Varfarin:

VESICARE kullanımının R-varfarin ya da S-varfarinin farmakokinetiğini veya bunların protrombin zamanı üzerindeki etkisini değiştirmedeği saptanmıştır.

Digoksin:

VESICARE kullanımının digoksin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etki göstermediği saptanmıştır.

### Pediyatrik popülasyon

Çocuklardaki güvenliği ve etkinliği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, VESICARE çocuklarda kullanılmamalıdır.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### Gebelik dönemi

Solifenasin kullanırken gebe kalan kadınlardan elde edilen herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan araştırmalarda solifenasinin fertilitate, embriyonal/ fetal gelişim ya da doğurma üzerinde direkt zararlı etkileri olmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik

*öncesi güvenlik verileri*). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Gebe kadınlara reçete edildiğinde dikkatli davranılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Solifenasinin insan sütüne geçmesine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Farelerde, solifenasin ve/veya metabolitleri süte geçmiş ve yenidoğan farelerde doza bağımlı bir gelişme bozukluğuna neden olmuştur (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri*). Bu nedenle, emzirme dönemi boyunca VESICARE kullanımından kaçınılmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Gebelik dönemi başlığı altında verilen bilgiler dışında, fertilite ve üreme hakkında başka bilgi bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Diğer antikolinerjiklerde olduğu gibi solifenasin de, bulanık görmeye ve sık olmayan bir biçimde somnolans ve yorgunluğa (*bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*) neden olabildiğinden, araç ve makine kullanma yeteneği olumsuz etkilenebilmektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Solifenasinin farmakolojik etkisine bağlı olarak, VESICARE şiddeti (genellikle) hafif ya da orta dereceli olan istenmeyen antikolinerjik etkilere neden olabilir. İstenmeyen antikolinerjik etkilerin sıklığı dozla ilişkilidir.

VESICARE ile en sık bildirilen advers reaksiyon, ağız kuruluğu olmuştur. Bu reaksiyon günde bir kez 5 mg'lık doz ile tedavi edilen hastaların %11'inde, günde bir kez 10 mg'lık doz ile tedavi edilen hastaların %22'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %4'ünde ortaya çıkmıştır. Ağız kuruluğunun şiddeti, genellikle hafif olmuş ve yalnızca nadir durumlarda tedavinin kesilmesine yol açmıştır. Genel olarak, bu tıbbi ürüne uyum çok yüksek olmuş (yaklaşık %99) ve VESICARE ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %90'ı 12 haftalık tedaviden oluşan tüm araştırma dönemini tamamlamıştır.

Klinik çalışmalarda VESICARE ile elde edilmiş veriler aşağıdadır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ )  
Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ )  
Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ )  
Seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ )  
Çok seyrek ( $< 1/10.000$ )  
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Yaygın olmayan : İdrar yolu enfeksiyonu, sistit

### **Psikiyatrik hastalıklar :**

Çok seyrek: Halüsinasyon

### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Somnolons, tat alma bozukluğu

Çok seyrek: Baş dönmesi, baş ağrısı

#### **Göz hastalıkları:**

Yaygın: Bulanık görme  
Yaygın olmayan: Göz kuruluğu

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Burun kuruluğu

#### **Gastro-intestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Ağız kuruluğu  
Yaygın : Konstipasyon, bulantı, dispepsi, abdominal ağrı  
Yaygın olmayan : Gastro-özefagal reflü hastalıkları, boğaz kuruluğu  
Seyrek : Kolon obstrüksiyonu, peklik  
Çok seyrek: Kusma

#### **Deri ve derialtı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan : Cilt kuruluğu  
Çok seyrek: Pruritis, isilik, ürtiker

#### **Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Yaygın olmayan : İdrar yapma güçlüğü  
Seyrek : İdrar retansiyonu

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Yorgunluk, periferik ödem

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Solifenasin süksinatın doz aşımı şiddetli antikolinerjik etki ile sonuçlanabilir ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. En yüksek doz olarak bir hastaya yanlılıkla 280 mg solifenasin süksinat verilmiştir, 5 saatlik sürede hastaneye yatış gerektirmeyen akli durum değişikliği gözlenmiştir. Solifenasin süksinat ile doz aşımı durumunda, hasta aktif kömür ile tedavi edilmelidir. Gastrik lavaj uygulanabilir, ancak hasta kusturulmamalıdır.

Diğer antikolinerjiklerde olduğu gibi, semptomlar aşağıda belirtildiği biçimde tedavi edilebilir:

- Halüsinasyonlar ya da belirgin eksitasyon gibi ciddi merkezi antikolinerjik etkiler: Fizostigmin ya da karbakol ile tedavi edilir.
- Konvülziyonlar ya da belirgin eksitasyon: Benzodiazepinlerle tedavi edilir.
- Solunum yetersizliği: Suni solunum uygulanarak tedavi edilir.
- Taşikardi: Beta-blokörlerle tedavi edilir.
- Üriner retensiyon: Kateterizasyon uygulanarak tedavi edilir.
- Midriyazis: Pilocarpin göz damlası uygulanarak ve/veya hasta karanlık bir odada tutularak tedavi edilir.

Diğer antimuskariniklerde olduğu gibi, doz aşımı durumunda QT-uzaması açısından risk taşıdığı (yani; hipokalemi, bradikardi ve halen QT-aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerin kullanılması) ve daha önceden mevcut kardiyak hastalıkları olduğu (yani; miyokard iskemisi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği) bilinen hastalara özgün bir dikkat gösterilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner antispazmotik  
ATC Kodu: G04B D08

Etki mekanizması:

Solifenasin yarışmacı, spesifik bir kolinerjik-reseptör antagonistidir. Mesane, parasempatik kolinerjik sinirlerle uyarılır. Asetilkolin, başta M<sub>3</sub> alt-tipi olmak üzere muskarinik reseptörler aracılığıyla detrusor düz kasını kasar. İn vitro ve in vivo farmakolojik araştırmalarda, solifenasinin muskarinik M<sub>3</sub> alt-tip reseptörünün yarışmacı bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, solifenasinin test edilen iyon kanalları ve çeşitli diğer reseptörler için düşük afinite göstermesi ya da hiç afinite göstermemesi yoluyla muskarinik reseptörler için spesifik bir antagonist olduğu gösterilmiştir.

Klinik çalışmalar:

Günde 5 mg ve 10 mg dozlarındaki VESICARE tedavisi, mesanesi aşırı aktif olan erkek ve kadın hastalarda yürütülen çeşitli çift-kör, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri; hastaların 3 ay veya daha uzun bir süredir aşırı aktivite gösteren mesane semptomları olmasıdır. Bu çalışmalara 3027 hasta dahil olmuştur (1811 VESICARE ve 1216 plasebo) ve hastaların yaklaşık %90'ı 12 haftalık çalışmayı tamamlamıştır. 12 haftalık çalışmayı tamamlayan hastaların tümü, uzun süreli, açık etiketli, genişletilmiş çalışmaya dahil olmaya uygun görülmüş ve katılan hastaların % 81'i ek 40 haftalık tedavi periyodunu tamamlamıştır. Hastaların büyük çoğunluğu beyaz ırka mensup (%93) ve kadındır (%80), yaş ortalaması 58'dir. Her dört çalışmanın da primer sonlanım noktası, başlangıçtan 12 haftaya kadar 24 saatlik mikturasyonda görülen ortalama değişimlerin sayısıdır. İkincil sonlanım noktaları, başlangıçtan 12 haftaya kadar olan 24 saatlik inkontinens aralıklarındaki ortalama değişim sayısı ve her bir mikturasyon için ortalama boşaltım hacmidir.

Aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, 5 mg ve 10 mg'lık VESICARE dozlarının her ikisi de, primer ve sekonder son noktalarda plaseboya kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır. Etkinlik, tedavinin başlatılmasından itibaren bir hafta içinde gözlenmiştir ve 12 haftalık bir dönem boyunca stabil kalmıştır. Uzun süreli, açık nitelikli bir araştırmada, etkinliğin en az 12 ay boyunca devam ettiği gösterilmiştir. 12 haftalık tedaviden sonra, tedaviden önce inkontinans (idrara tutamama) şikayeti olan hastaların, yaklaşık %50'si inkontinans olayları yaşamamış ve buna ek olarak, hastaların %35'inde günde 8 defadan daha düşük olan bir idrara çıkma sıklığı elde edilmiştir. Aşırı aktif mesane semptomlarının tedavisi; aynı zamanda genel sağlık algılaması, inkontinansın etkisi, rol kısıtlamaları, fiziksel kısıtlılıklar, sosyal kısıtlılıklar, duygular, semptom şiddeti, şiddet ölçümleri ve uyku/enerji gibi bazı yaşam kalitesi ölçütleri üzerinde yararlı etkilerle sonuçlanmaktadır.



*Tedavi süresi 12 hafta olan dört kontrollü Faz 3 araştırmanın sonuçları (toplu veriler)*

|                                                      | Plasebo | Vesicare<br>Günde 1 kez<br>5 mg | Vesicare<br>Günde 1 kez<br>10 mg | Tolterodin<br>Günde 2 kez<br>2 mg |
|------------------------------------------------------|---------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>İdrara çıkma sayısı/24 saat</b>                   |         |                                 |                                  |                                   |
| Başlangıçtaki ortalama                               | 11,9    | 12,1                            | 11,9                             | 12,1                              |
| Başlangıca göre ortalama azalma                      | 1,4     | 2,3                             | 2,7                              | 1,9                               |
| Başlangıca göre % değişiklik                         | (%12)   | (%19)                           | (%23)                            | (%16)                             |
| n                                                    | 1138    | 552                             | 1158                             | 250                               |
| p-değeri*                                            |         | <0,001                          | <0,001                           | 0,004                             |
| <b>İdrar sıkıştırması olaylarının sayısı/24 saat</b> |         |                                 |                                  |                                   |
| Başlangıçtaki ortalama                               | 6,3     | 5,9                             | 6,2                              | 5,4                               |
| Başlangıca göre ortalama azalma                      | 2,0     | 2,9                             | 3,4                              | 2,1                               |
| Başlangıca göre % değişiklik                         | (%32)   | (%49)                           | (%55)                            | (%39)                             |
| n                                                    | 1124    | 548                             | 1151                             | 250                               |
| p-değeri*                                            |         | <0,001                          | <0,001                           | 0,031                             |
| <b>İnkontinans olaylarının sayısı/24 saat</b>        |         |                                 |                                  |                                   |
| Başlangıçtaki ortalama                               | 2,9     | 2,6                             | 2,9                              | 2,3                               |
| Başlangıca göre ortalama azalma                      | 1,1     | 1,5                             | 1,8                              | 1,1                               |
| Başlangıca göre % değişiklik                         | (%38)   | (%58)                           | (%62)                            | (%48)                             |
| n                                                    | 781     | 314                             | 778                              | 157                               |
| p-değeri*                                            |         | <0,001                          | <0,001                           | 0,009                             |
| <b>Noktüri olaylarının sayısı/24 saat</b>            |         |                                 |                                  |                                   |
| Başlangıçtaki ortalama                               | 1,8     | 2,0                             | 1,8                              | 1,9                               |
| Başlangıca göre ortalama azalma                      | 0,4     | 0,6                             | 0,6                              | 0,5                               |
| Başlangıca göre % değişiklik                         | (%22)   | (%30)                           | (%33)                            | (%26)                             |
| n                                                    | 1005    | 494                             | 1035                             | 232                               |
| p-değeri*                                            |         | 0,025                           | <0,001                           | 0,199                             |
| <b>Boşalan hacim/idrar</b>                           |         |                                 |                                  |                                   |
| Başlangıçtaki ortalama                               | 166 ml  | 146 ml                          | 163 ml                           | 147 ml                            |
| Başlangıca göre ortalama azalma                      | 9 ml    | 32 ml                           | 43 ml                            | 24 ml                             |
| Başlangıca göre % değişiklik                         | (%5)    | (%21)                           | (%26)                            | (%16)                             |
| n                                                    | 1135    | 552                             | 1156                             | 250                               |
| p-değeri*                                            |         | <0,001                          | <0,001                           | <0,001                            |
| <b>Tampon sayısı/24 saat</b>                         |         |                                 |                                  |                                   |
| Başlangıçtaki ortalama                               | 3,0     | 2,8                             | 2,7                              | 2,7                               |
| Başlangıca göre ortalama azalma                      | 0,8     | 1,3                             | 1,3                              | 1,0                               |
| Başlangıca göre % değişiklik                         | (%27)   | (%46)                           | (%48)                            | (%37)                             |
| n                                                    | 238     | 236                             | 242                              | 250                               |
| p-değeri*                                            |         | <0,001                          | <0,001                           | 0,010                             |

**Not:** Temel araştırmaların 4'ünde Vesicare 10 mg ve plasebo kullanılmıştır. Bu 4 araştırmanın 2 tanesinde ayrıca Vesicare 5 mg da kullanılmış ve araştırmalardan birine günde iki kez uygulanan tolterodin 2 mg dahil edilmiştir. Farklı araştırmaların her birinde tüm parametreler ve tedavi grupları değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, listelenmiş olan hasta sayıları her bir parametre ve tedavi grubu için farklılık gösterebilir.

\* Plasebo ile eşleştirilmiş karşılaştırma için p-değeri.



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

VESICARE tabletlerinin alınmasının ardından, 3 ila 8 saat sonra solifenasin maksimum plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) ulaşmaktadır.  $t_{maks}$  doza bağımlı değildir.  $C_{maks}$  ve eğrinin altında kalan alan (EAA), 5 ila 40 mg arasında dozla orantılı olarak artar. Mutlak biyoyararlanım, yaklaşık %90'dır. Besin alımı, solifenasinin  $C_{maks}$ 'ını ya da EAA'sını etkilemez.

#### Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben solifenasinin görünen dağılım hacmi, yaklaşık 600 L'dir. Esas olarak  $\alpha_1$ -asit glikoprotein olmak üzere, solifenasinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir (yaklaşık %98).

#### Biyotransformasyon:

Solifenasin büyük ölçüde karaciğer tarafından, esas olarak sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) yoluyla metabolize edilir. Bununla birlikte, solifenasinin metabolizmasına katkıda bulunabilen alternatif metabolik yollar mevcuttur. Solifenasinin sistemik klerensi, yaklaşık 9,5 L/saat'tir ve solifenasinin terminal yarılanma ömrü, 45-68 saattir. Oral doz uygulamasından sonra plazmada solifenasine ek olarak, farmakolojik yönden aktif olan bir (4R-hidroksi solifenasin) ve inaktif olan üç metabolit (*N*-glukuronid, *N*-oksit ve 4R-hidroksi-*N*-oksit) tanımlanmıştır.

#### Eliminasyon:

10 mg'lık bir tek [ $^{14}$ C-işaretli]-solifenasin dozunun uygulanmasından sonra, 26 gün boyunca radyoaktivitenin yaklaşık %70'i idrarda ve %23'ü feçeste saptanmıştır. İdrarda, radyoaktivitenin yaklaşık %11'i değişmemiş etkin madde olarak; yaklaşık %18'i *N*-oksit metaboliti olarak, %9'u 4R-hidroksi-*N*-oksit metaboliti olarak ve %8'i 4R-hidroksi metaboliti (aktif metabolit) olarak tespit edilmiştir. Feçeste, 4R-hidroksi metaboliti tespit edilmiştir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında farmakokinetiği doğrusaldır.

### Hastalardaki karakteristik özellikler

#### Böbrek yetmezliği:

Solifenasinin hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalardaki EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinin sağlıklı gönüllülerde saptanan değerlerden anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 30$  ml/dakika),  $C_{maks}$ 'daki yaklaşık %30 artış, EAA'de %100'den fazla artış ve  $t_{1/2}$ 'de %60'dan fazla artış ile birlikte, solifenasin etkilenimi kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha büyük olmuştur. Kreatinin klerensi ile solifenasin klerensi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

#### Karaciğer yetmezliği:

Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7 ila 9)  $C_{maks}$  etkilenmemiş, EAA %60 oranında artmış ve  $t_{1/2}$  iki katına çıkmıştır. Solifenasinin ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

#### Yaş:

Hastanın yaşına göre herhangi bir dozaj ayarlaması gerekli değildir.  $T_{maks}$  olarak ifade edilen ortalama emilim hızı yaşlılarda hafifçe daha yavaştır.  $C_{maks}$ , EAA ve terminal yarılanma ömrü yaşlı bireylerde % 20-25 daha yüksek bulunmuştur. Bu hafif farklılıklar, klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Solifenasinin çocuklar ve adolesanlardaki farmakokinetiği saptanmamıştır.

#### Cinsiyet:

Solifenasinin farmakokinetiği cinsiyetten etkilenmez.

#### İrk:

Solifenasinin farmakokinetiği ırktan etkilenmez.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, fertilité, embriyofötal gelişme, genotoksité ve karsinojenik potansiyel araştırmalarına dayanan klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını göstermektedir. Farelerde yapılan bir pre ve postnatal gelişim araştırmasında, laktasyon sırasında anneye uygulanan solifenasin tedavisi doza bağımlı olarak daha düşük bir postpartum hayatta kalma oranına, yavru ağırlığında azalmaya ve klinik açıdan anlamlı düzeylerde daha yavaş fiziksel gelişime neden olmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası  
Laktoz monohidrat  
Hipromelloz  
Magnezyum stearat  
Makrogol 8000  
Talk  
Titanyum dioksit (E171)  
Sarı demir oksit (E172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

36 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Ambalaj:  
Karton kutuda blister ambalaj (PVC / Alüminyum folyo)  
Ambalaj miktarı:  
30 tablet.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.  
Tekstilkent Koza Plaza A Blok Kat: 16 No: 60 34235 Esenler, İstanbul  
Tel: 0212 440 08 00  
Faks: 0212 438 36 71

#### **8. RUHSAT NUMARASI :**

126/14

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:**

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2008  
Ruhsat yenileme tarihi: -

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :**

-