

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOLİRON 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Solifenasin süksinat: 5 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) : 125,25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık sarı, yuvarlak, bikonveks 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. SOLİRON uzun süreli kullanıma uygundur.

Uygulama şekli:

SOLİRON oral yolla alınmalı ve sıvı yardımıyla bütün olarak yutulmalıdır. Yemekler ile 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 $\leq$ 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:

Çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, SOLİRON 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 itraconazol gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin terapötik dozları kullanılarak eşzamanlı tedavi uygulandığında, maksimum SOLİRON dozu 5 mg ile sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Solifenasin; idrar retansiyonu, 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.

Önceden var olan uzun QT sendromu ve hipokalemi gibi risk faktörü olan hastalarda QT uzaması ve Torsades de pointes gözlemlenmiştir.

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

SOLİRON, aşağıdaki durumların bulunduğu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Klinik açıdan önemli, mesane dışı akış obstrüksiyonuna bağlı üriner retansiyon riski,
- Gastrointestinal obstrüktif bozukluklar,
- Gastrointestinal motilitede azalma riski,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≤ 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 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, 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.

Solifenasin süksinat kullanan bazı hastalarda, havayolu obstrüksiyonu ile birlikte anjiyoödem bildirilmiştir. Anjiyoödem görülmesi durumunda solifenasin süksinat tedavisi kesilmeli uygun tedavi ve/veya gerekli önlemler alınmalıdır.

Solifenasin süksinat kullanan bazı hastalarda anafilaktik reaksiyon bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyon geliştiren hastalarda, solifenasin süksinat bırakılmalı, uygun tedavi ve/veya ölçümler yapılmalıdır.

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

SOLİRON' un 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. SOLİRON 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 gastrointestinal 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 EAA 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 SOLİRON dozu 5 mg olarak sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Enzim indüksiyonunun solifenasin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi daha yüksek afiniteli CYP3A4 substratlarının solifenasin uygulamasına etkisi kadar iyi incelenmemiştir. 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.

Solifenasinin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi:

Oral Kontraseptifler:

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

Varfarin:

Solifenasin kullanımının *R*-varfarin ya da *S*-varfarinin farmakokinetiğini veya bunların protrombin zamanı üzerindeki etkisini değiştirmediği saptanmıştır.

Digoksin:

Solifenasin kullanımının digoksin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etki göstermediği saptanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon :

Çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, SOLİRON ocuklarda kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyonla ilgili veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Solifenasin kullanırken gebe kalan kadınlardan elde edilen herhangi bir klinik veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan araştırmalarda solifenasinin fertilite, embriyonal/ fetal gelişim ya da doğurma üzerinde direkt zararlı etkileri olmadiğı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5. 3 Klinik ncesi güvenlilik verileri). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

SOLİRON, 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 ncesi güvenlilik verileri). Bu nedenle, emzirme dönemi boyunca SOLİRON 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 antikolinergiklerde 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 bağılı olarak, SOLİRON şiddeti (genellikle) hafif ya da orta dereceli olan istenmeyen antikolinerjik etkilere neden olabilir. İstenmeyen antikolinerjik etkilerin sıklığı dozla ilişkilidir.

Solifenasin 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 solifenasin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %90'ı 12 haftalık tedaviden oluşan tüm araştırma dönemini tamamlamıştır.

Klinik çalışmalarda solifenasin 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

Bağıışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon*

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Bilinmiyor: İştah azalması*, hiperkalemi*

Psikiyatrik hastalıklar:

Çok seyrek: Halüsinasyon*, konfüzyon durumu*

Bilinmiyor: Deliryum*

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Somnolans, tat alma bozukluğu

Çok seyrek: Baş dönmesi*, baş ağrısı*

Göz hastalıkları:

Yaygın: Bulanık görme

Yaygın olmayan: Göz kuruluğu

Bilinmiyor: Glokom*

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Torsades de Pointes, elektrokardiyogram QT uzaması*, atrial fibrilasyon*, taşikardi*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Nazal kuruluk

Bilinmiyor: Disfoni*

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, dispepsi, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Gastroözefagal reflü hastalıkları, boğaz kuruluğu

Seyrek: Kolon obstrüksiyonu, kusma*

Bilinmiyor: İleus*, abdominal rahatsızlık*

Hepatobiliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon test anormalliği*

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Cilt kuruluğu Seyrek: Pruritus*, döküntü*

Çok seyrek: Eritema multiforma*, ürtiker*, anjiyoödem*

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kas zayıflığı*

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: İdrar yapma güçlüğü

Seyrek: Üriner retansiyon

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Yorgunluk, periferik ödem

*Pazarlama sonrası gözlemlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporların yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titckgov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Solifenasin süksinatın doz aşımı şiddetli antikolinerjik etki ile sonuçlanabilir ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. En yüksek doz olarak bir hastaya yanlılıkla 5 saat süre ile 280 mg solifenasin süksinat verilmiştir. Hastaneye yatış gerektirmeyen mental durum değişikliği gözlenmiştir.

Tedavi

Solifenasin süksinat ile doz aşımı durumunda, hasta aktif kömür ile tedavi edilmelidir. Gastrik lavaj 1 saat içinde uygulandığı takdirde yararlıdır, 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.
- Konvülzyonlar ya da belirgin eksitasyon: Benzodiazepinlerle tedavi edilir.
- Solunum yetersizliği: Suni solunum uygulanarak tedavi edilir.
- Taşikardi: Beta-blokörlerle tedavi edilir.
- Üriner retansiyon: 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 özel bir dikkat gösterilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Üriner antispazmodik

ATC Kodu: G04BD08

Etki mekanizması:

Solifenasin yarışmacı, spesifik bir kolinerjik-reseptör antagonistidir. Mesane, parasempatik kolinerjik sinirlerle uyarılır. Asetilkolin, başta M3 alt-tipi olmak üzere muskarinik reseptörler aracılığıyla detrusor düz kasını kasar. *İn vitro* ve *in vivo* farmakolojik araştırmalarda, solifenasinin muskarinik M3 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.

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

Aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, 5 mg ve 10 mg'lık solifenasin 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 (idrar 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 (havuzlanmış veriler)

	<i>Plasebo</i>	<i>Solifenasin Günde 1 kez 5 mg</i>	<i>Solifenasin Günde 1 kez 10 mg</i>	<i>Tolterodin Günde 2 kez 2 mg</i>
Miktürisyon sayısı/24 saat				
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
<i>p-değeri*</i>		<0,001	<0,001	0,004
İdrar sıkıştırması olaylarının sayısı/24 saat				
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
<i>p-değeri*</i>		<0,001	<0,001	0,031
İnkontinans olaylarının sayısı/24 saat				
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
<i>p-değeri*</i>		<0,001	<0,001	0,009
Noktüri olaylarının sayısı/24 saat				
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
<i>p-değeri*</i>		0,025	<0,001	0,199
Boşalan hacim/idrar				

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
<i>p-değeri*</i>		<0,001	<0,001	<0,001
Ped sayısı/24 saat				
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
<i>p-değeri*</i>		<0,001	<0,001	0,010

Not: Pivotal araştırmaların 4'ünde solifenasin 10 mg ve plasebo kullanılmıştır. Bu 4 araştırmanın 2 tanesinde ayrıca solifenasin 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 özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Solifenasin tabletlerinin alınmasının ardından, 3 ile 8 saat sonra solifenasin maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmaks) ulaşmaktadır. tmax doza bağımlı değildir. Cmaks ve eğrinin altında kalan alan (EAA), 5 ile 40 mg arasında dozla orantılı olarak artar. Mutlak biyoyararlanım, yaklaşık %90'dır.

Besin alımı, solifenasinin Cmaks'ını ya da EAA'sını etkilemez.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben solifenasinin görünen dağılım hacmi, yaklaşık 600 L' dir. Esas olarak α 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 [¹⁴C-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 4*R*-hidroksi-*N*-oksit metaboliti olarak ve %8'i 4*R*-hidroksi metaboliti (aktif metabolit) olarak tespit edilmiştir. Feceste, 4*R*-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 ≤ 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 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 güvenlik verileri

Konvansiyonel güvenlik 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. Doğumlarından 10 gün sonra tedavi edilen juvenil fareler, yetişkin farelere göre daha yüksek maruziyet ve daha ciddi

toksosite göstermişlerdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mısır nişasta
Hipromelloz
Propil gallat
Magnezyum stearat
Instacoat universal yellow

Kaplama maddesi: İnstacoat universal yellow

Hidroksipropil metil selüloz,
Polietilen glikol
Talk
Titanyum dioksit,
Sarı demir oksit

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

Kutuda PVC-Alu. blisterde, 30 tablet.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok.
No:12 34775 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/575

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ