

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOLYSİN 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Solifenasin süksinat:.....10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat:.....134.5 mg

Sodyum stearil fumarat.....4 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.

Açık pembe renkli, yuvarlak, bikonveks film 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. SOLYSİN uzun süreli kullanıma uygundur.

Uygulama şekli:

SOLYSİN 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, SOLYSİN 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 arttırılabilir.

Diğer:

Güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri; ketakonazol ile ya da ritonavir, nelfinavir ve itrakonazol gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin terapötik dozları kullanılarak eşzamanlı tedavi uygulandığında, maksimum SOLYSİN 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.

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

SOLYSİN, aşağıdaki durumların bulunduğu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Klinik açıdan önemli, mesane dışı akış obstrüksiyonuna bağlı üriner retansiyon riski,
- Gastro-intestinal obstrüktif bozukluklar,
- Gastro-intestinal 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 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.

Bu tıbbi ürün her tablette 1mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakolojik etkileşimler

Antikolinergik özellikleri olan diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, daha belirgin terapötik etkilere ve istenmeyen etkilere yol açabilir. SOLYSİN tedavisinin tamamlanmasının ardından, bir başka antikolinergik 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 AUC değerinde iki kat artışa yol açarken, 400 mg/gün dozundaki ketokonazol ile eşzamanlı uygulama solifenasinin AUC değerinde 3 kat artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle, ketokonazol ya da diğer güçlü

CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin; ritonavir, nelfinavir, itrakonazol) terapötik dozları ile eşzamanlı olarak kullanıldığında, maksimum SOLYSİN 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

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:

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

Varfarin:

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

Digoksin:

SOLYSİN kullanımının digoksin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etki göstermediği saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklardaki güvenliği ve etkinliği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, SOLYSİN 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 fertilité, embriyonal/fötal gelişim ya da doğurma üzerinde direkt zararlı etkileri olmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 güvenilirlik verileri). Bu nedenle, emzirme dönemi boyunca SOLYSİN kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

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 SOLYSİN, şiddeti (genellikle) hafif ya da orta dereceli olan istenmeyen antikolinerjik etkilere neden olabilir. İstenmeyen antikolinerjik etkilerin sıklığı dozla ilişkilidir.

SOLYSİN 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 SOLYSİN 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 ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); 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 bozuklukları

Yaygın olmayan: Somnolans, tat alma bozukluğu

Çok seyrek: Baş dönmesi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Yaygın olmayan: Göz kuruluğu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Burun kuruluğu

Gastro-intestinal bozukluklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, dispepsi, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Gastro-özefagal reflü hastalıkları, boğaz kuruluğu

Seyrek: Kolon obstrüksiyonu, peklük

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 hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk, periferik ödem

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Solifenasin süksinatın doz aşımı şiddetli antikolinergik 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 değışikliğı gözlenmiştir. Solifenasin süksinat ile doz aşımı durumunda, hasta aktif kömür ile tedavi edilmelidir. Gastrik lavaj uygulanabilir, ancak hasta kusturulmamalıdır.

Diğer antikolinergiklerde olduğu gibi, semptomlar aşağıda belirtildiğı biçimde tedavi edilebilir:

- Halüsinasyonlar ya da belirgin eksitasyon gibi ciddi merkezi antikolinergik etkiler: Fizostigmin ya da karbakol ile tedavi edilir.
- Konvülzyonlar ya da belirgin eksitasyon: Benzodiazepinlerle tedavi edilir.
- Solunum yetersizliğı: 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 yetmezliğı) bilinen hastalara özgün bir dikkat gösterilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Üriner antispazmotik
ATC Kodu: G04B D08

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. *In 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.

Klinik çalışmalar:

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.

Çalışmaya alınma kriterleri; hastaların 3 ay veya daha uzun bir süredir aşırı aktivite gösteren mesane semptomları olmasıdır. Bu çalışmalara 3027 hasta dahil olmuştur (1811 solifenasin tablet 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 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 (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	Solifenasin Günde 1 kez 5 mg	Solifenasin Günde 1 kez 10 mg	Tolterodin Günde 2 kez 2 mg
İdrara çıkma 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
p-değeri*		<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
p-değeri*		<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
p-değeri*		<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
p-değeri*		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
p-değeri*		<0,001	<0,001	<0.001
Tampon 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
p-değeri*		<0,001	<0,001	0.010

Not: Temel 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 ila 8 saat sonra solifenasin maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmaks) ulaşmaktadır. Cmaks doza bağımlı değildir. Cmaks ve eğrinin altında kalan alan (AUC), 5 ila 40 mg arasında dozla orantılı olarak artar. Mutlak biyoyararlanım, yaklaşık %90'dır.

Besin alımı, solifenasinin Cmaks'ını ya da AUC'sini 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 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

Cinsiyet:

Solifenasinin farmakokinetiği cinsiyetten etkilenmez.

İrk:

Solifenasinin farmakokinetiği ırktan etkilenmez.

Yaş:

Hastanın yaşına göre herhangi bir dozaj ayarlaması gerekli değildir. Cmaks olarak ifade edilen ortalama emilim hızı yaşlılarda hafifçe daha yavaştır. Cmaks, AUC 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.

Böbrek yetmezliği:

Solifenasinin hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalardaki AUC ve Cmaks değerlerinin sağlıklı gönüllülerde saptanan değerlerden anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi \leq 30 ml/dakika), Cmaks'daki yaklaşık %30 artış, AUC'de %100'den fazla artış ve t1/2'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) Cmaks etkilenmemiş, AUC %60 oranında artmış ve t1/2 iki katına çıkmıştır. Solifenasinin ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, fertilitte, embriyofötal gelişme, genotoksisite 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

Laktoz monohidrat

Povidon K-30

Sodyum stearil fumarat

Opadry pink 03F14895*

(*HPMC 2910/Hipromelloz 6cP, Talk, Macrogol/PEG 800, Titanyum dioksit, Kırmızı demir oksit)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, PVC/Alüminyum blister ambalaj içerisinde 30 ve 90 tabletlik ambalajlarda.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdica İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kore Şehitleri Cad. No:19 Zincirlikuyu-İstanbul
Tel No : 0212 – 365 49 00
Faks No: 0212 – 272 90 46

8. RUHSAT NUMARASI

240/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ