KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KONTİFEN 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Solifenasin süksinat: 10 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı): 90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

Uygulama şekli:

KONTİFEN 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 etkililiği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, KONTİFEN çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik 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:

Ketokonazol ile ya da ritonavir, nelfinavir ve itrakonazol gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin terapötik dozları kullanılarak eşzamanlı tedavi uygulandığında, maksimum KONTİFEN 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 faktörleri olan hastalarda QT uzaması ve Torsades de Pointes gözlemlenmiştir.

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

KONTİFEN, aşağıdaki durumların bulunduğu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Klinik açıdan önemli, mesane dışa çıkış obstrüksiyonuna bağlı üriner retansiyon 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 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*),
- Hiatus hernisi/gastro-özefagal reflü ve/veya birlikte özofajite neden olabilen ya da özofajiti alevlendirebilen ilaçların (bisfosfonatlar 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 ve 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.

KONTİFEN laktoz (sığır sütü kaynaklı) içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakolojik etkileşmeler:

Antikolinerjik özellikleri olan diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, daha belirgin terapötik etkilere ve istenmeyen etkilere yol açabilir. KONTİFEN 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, itrakonazol) terapötik dozları ile eşzamanlı olarak kullanıldığında, maksimum KONTİFEN 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 eşzamanlı 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:

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

Varfarin:

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

Digoksin:

KONTİFEN kullanımının digoksin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etki göstermediği saptanmıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk 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 olmadığı gösterilmiştir *(bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

KONTİFEN, 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 güvenlilik verileri)*. Bu nedenle, emzirme dönemi boyunca KONTİFEN 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, KONTİFEN şiddeti (genellikle) hafif ya da orta dereceli istenmeyen antikolinerjik etkilere neden olabilir. İstenmeyen antikolinerjik etkilerin sıklığı dozla ilişkilidir.

Solifenasin süksinat 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 süksinat ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %90'ı 12 haftalık tedaviden oluşan çalışma döneminin tümünü tamamlamıştır.

Klinik çalışmalarda KONTİFEN ile elde edilmiş veriler aşağıdadır:

Çok yaygın (≥1/10)

Yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10)

Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)

Seyrek (≥ 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

Bağışıklık sistemi hastalıkları :

Bilinmeyen: Anafilaktik reaksiyon*

Metabolizma ve beslenme bozuklukları :

Bilinmeyen: İştah azalması*, hiperkalemi*

Psikiyatrik hastalıklar :

Çok seyrek: Halüsinasyon*, konfüzyon durumu*

Bilinmeyen: Deliryum*

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Somnolons, tat alma bozukluğu

Seyrek: Baş dönmesi*, baş ağrısı*

Göz hastalıkları:

Yaygın: Bulanık görme

Yaygın olmayan: Göz kuruluğu

Bilinmeyen: Glokom*

Kardiyak hastalıklar :

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Nazal kuruluk

Bilinmeyen : Disfoni*

Gastro-intestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın : Konstipasyon, bulantı, dispepsi, abdominal ağrı

Yaygın olmayan : Gastro-özefageal reflü hastalıkları, boğaz kuruluğu

Seyrek : Kolon obstrüksiyonu, peklik, kusma*

Bilinmeyen : İleus*, abdominal rahatsızlık*

Hepatobiliyer hastalıklar :

Bilinmeyen: Karaciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon test anormalliği*

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan : Cilt kuruluğu

Seyrek: Pruritus*, döküntü*

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

Bilinmeyen: Eksfoliyatif dermatit*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmeyen: Kas zayıflığı*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan : İdrar yapma güçlüğü

Seyrek : Üriner retansiyon

Bilinmeyen: Böbrek yetmezliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan Yorgunluk, periferik ödem

* Pazarlama sonrası gözlemlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama 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@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 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 yanlışlıkla 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 taktirde 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.
- Konvülsiyonlar ya da belirgin eksitasyon: Benzodiazepinlerle tedavi edilir.
- Solunum yetersizliği: Suni solunum uygulanarak tedavi edilir.
- Taşikardi: Betablokörlerle tedavi edilir.
- Üriner retansiyon: Kateterizasyon uygulanarak tedavi edilir.
- Midriyazis: Pilokarpin 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 (örneğin; miyokard iskemisi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği) bilinen hastalara özel bir dikkat gösterilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner antispazmotik

ATC Kodu: G04B D08

Etki mekanizması:

Solifenasin yarışmacı, spesifik bir kolinerjikreseptör antagonistidir. Mesane, parasempatik kolinerjik sinirlerle uyarılır. Asetilkolin, başta M_3 alttipi olmak üzere muskarinik reseptörler aracılığıyla detrusor düz kasını kasar. *İn vitro* ve *in vivo* farmakolojik araştırmalarda, solifenasinin muskarinik M_3 alttip reseptörünün yarışmacı bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, solifenasinin iyon kanalları ve çeşitli diğer reseptörler için denendiğinde düşük afinite göstermesi ya da hiç afinite göstermemesi, muskarinik reseptörler için spesifik bir antagonist olduğu gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler: Günde 5 mg ve 10 mg dozlarındaki solifenasin süksinat tedavisi, aşırı aktif mesanesi 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. Etkililik, tedavinin başlatılmasından itibaren bir hafta içinde gözlenmiştir ve 12 haftalık bir dönem boyunca stabil kalmıştır. Uzun süreli, açık nitelikli bir araştırmada, etkililiğin en az 12 ay boyunca devam ettiği gösterilmiştir. 12 haftalık tedaviden sonra, tedaviden önce inkontinans şikayeti olan hastaların, yaklaşık %50'si inkontinans olayları yaşamamış ve buna ek olarak, hastaların %35'inde günde 8 defadan daha az sayıda 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)

	Plasebo	**Solifenasin Günde 1 kez 5 mg**	**Solifenasin Günde 1 kez 10 mg**	**Tolterodin Günde 2 kez 2 mg**
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
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
Boşaltım 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
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
p-değeri*		<0,001	<0,001	0,010

Not: Pivotal çalışmaların dördünde Solifenasin 10 mg ve plasebo kullanılmıştır. Bu dört çalışmanın ikisinde ayrıca Solifenasin 5 mg da kullanılmış ve çalışmalardan birine günde iki kez uygulanan tolterodin 2 mg dahil edilmiştir. Farklı çalışmaların 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:

KONTİFEN 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 α_1-asit glikoproteine 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 (4*R*-hidroksi solifenasin) ve inaktif olan üç metabolit (*N*-glukuronid, *N*-oksit ve 4*R*-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 4*R*-hidroksi-*N*-oksit metaboliti olarak ve %8'i 4*R*-hidroksi metaboliti (aktif metabolit) olarak tespit edilmiştir. Feçeste, 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 $\leq$ 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 yaklaşık % 20 daha yüksek bulunmuştur. Bu hafif farklılıklar, klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Solifenasinin çocuklar ve adolesanlardaki farmakokinetiği saptanmamıştır.

Cinsiyet:

Solifenasinin farmakokinetiği cinsiyetten etkilenmez.

Irk:

Solifenasinin farmakokinetiği ırktan etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, fertilite, 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. Doğumlarından 10 gün sonra tedavi edilen jüvenil fareler, yetişkin farelere göre daha yüksek maruziyet ve daha ciddi toksisite göstermişlerdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Hipromelloz

Magnezyum stearat

Makrogol 8000

Talk

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İstanbul

Tel. : 0212 410 39 50 Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2015/792

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ