

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Belmacina 5 mg Filmtabletten  
Belmacina 10 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Belmacina 5 mg Filmtabletten

Jede Belmacina 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 3,8 mg Solifenacin.

### Belmacina 10 mg Filmtabletten

Jede Belmacina 10 mg Filmtablette enthält 10 mg Solifenacinsuccinat, entsprechend 7,5 mg Solifenacin.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Belmacina 5 mg Filmtabletten: 109,0 mg Lactose-Monohydrat  
Belmacina 10 mg Filmtabletten: 104,0 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Jede 5 mg Tablette ist eine runde, hellgelbe Tablette mit ca. 8 mm Länge, die auf einer Seite mit „390“ gekennzeichnet ist.

Jede 10 mg Tablette ist eine runde, hellrosafarbene Tablette mit ca. 8 mm Länge, die auf einer Seite mit „391“ gekennzeichnet ist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Belmacina ist angezeigt bei Erwachsenen für die symptomatische Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase auftreten können.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 5 mg Solifenacinsuccinat einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosierung auf 10 mg Solifenacinsuccinat einmal täglich erhöht werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

#### Besondere Personengruppen

##### Ältere Patienten

Es ist keine Dosisangleichung bei älteren Patienten erforderlich.

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) nicht erforderlich. Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollen mit besonderer Vorsicht behandelt werden und nicht mehr als 5 mg einmal täglich erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9) sollen mit besonderer Vorsicht behandelt werden und nicht mehr als 5 mg einmal täglich erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

##### Patienten, die mit einem starken Inhibitor des Cytochrom P450 3A4 behandelt werden

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol oder von anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Ritonavir, Nelfinavir oder Itraconazol, in der therapeutischen Dosierung, ist die Höchstdosis von Belmacina auf 5 mg zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden noch nicht bestimmt. Belmacina darf daher bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

##### Art der Anwendung

Belmacina wird peroral eingenommen und unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Solifenacin ist bei Patienten mit Harnverhalt, einer schweren gastrointestinalen Erkrankung (einschließlich eines toxischen Megakolons), einer Myasthenia gravis oder einem Engwinkelglaukom und bei Patientin, die ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen, kontraindiziert.
- Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 5.2)
- Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung mit Belmacina sind sonstige Ursachen der erhöhten Miktionsfrequenz (Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) auszuschließen. Bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion ist eine geeignete antibakterielle Therapie einzuleiten.

Belmacina ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- klinisch signifikanter, obstruktiver Blasenentleerungsstörung, bei denen das Risiko des Harnverhalts besteht
- einer obstruktiven gastrointestinalen Erkrankung
- dem Risiko einer verminderten gastrointestinalen Motilität
- einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg nicht überschritten werden
- einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Score von 7 bis 9; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei diesen Pa-

tienten darf eine Dosierung von 5 mg nicht überschritten werden

- gleichzeitiger Therapie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor, z. B. Ketoconazol (siehe 4.2 und 4.5)
- einer Hiatushernie/gastroösophagealem Reflux und/oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die eine Ösophagitis hervorrufen oder zu einer Exazerbation der Ösophagitis führen können (wie z. B. Bisphosphonate)
- einer autonomen Neuropathie

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

Die Sicherheit und die Wirksamkeit bei Patienten mit einer Detrusor-Überaktivität infolge neurogener Ursachen wurden bisher nicht nachgewiesen.

Bei einigen Patienten, die Solifenacinsuccinat eingenommen haben, wurden Angioödem mit Obstruktion der Atemwege berichtet. Wenn ein Angioödem auftritt muss Solifenacinsuccinat sofort abgesetzt werden und eine geeignete Behandlung der aufgetretenen Symptome ergriffen werden.

Bei einigen mit Solifenacinsuccinat behandelten Patienten wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet. Bei Patienten, die anaphylaktische Reaktionen entwickeln, sollte die Behandlung mit Solifenacinsuccinat abgebrochen und eine geeignete Therapie und/oder Maßnahme eingeleitet werden.

Die maximale Wirkung von Belmacina kann frühestens nach 4 Wochen bestimmt werden.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakologische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften kann sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen verstärken. Zwischen dem Ende der Therapie mit Belmacina und der Einleitung einer anderen anticholinergen Therapie sollte ungefähr eine Woche liegen. Die therapeutische Wirkung von Solifenacin kann durch die gleichzeitige Gabe cholinergischer Rezeptoragonisten vermindert werden.

Solifenacin kann die Wirkung von Arzneimitteln, die stimulierend auf die Motilität des Gastrointestinaltrakts wirken, wie Metoclopramid und Cisaprid, vermindern.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

*In vitro*-Studien belegen, dass Solifenacin in therapeutischen Konzentrationen die CYP-Enzyme 1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4 aus humanen Lebermikrosomen nicht hemmt. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Solifenacin die Clearance von Arzneimitteln beeinflusst, die von diesen CYP-Enzymen verstoffwechselt werden.

# Belmacina 5 mg/10 mg Filmtabletten



## Wirkung anderer Arzneimittel auf das pharmakokinetische Profil von Solifenacin

Solifenacin wird von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg/Tag), einem starken CYP3A4-Inhibitor, führte zu einer zweifachen Zunahme der AUC von Solifenacin, während Ketoconazol in einer Dosierung von 400 mg/Tag zu einer Zunahme der AUC von Solifenacin um das Dreifache führte. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol oder mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir oder Itraconazol) in therapeutischer Dosierung die Höchstdosis von Belmacina auf 5 mg zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Behandlung mit Solifenacin und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert.

Die Wirkungen einer Enzyminduktion auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Solifenacin und dessen Metaboliten sowie die Wirkung von hochaffinen CYP3A4-Substraten auf die Exposition mit Solifenacin wurden nicht geprüft. Da Solifenacin von CYP3A4 metabolisiert wird, sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substraten von CYP3A4 mit einer höheren Affinität (z. B. Verapamil, Diltiazem) und mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin) möglich.

## Wirkung von Solifenacin auf das pharmakokinetische Profil anderer Arzneimittel

### **Orale Kontrazeptiva**

Bei Einnahme von Belmacina zeigten sich keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Solifenacin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel).

### **Warfarin**

Die Einnahme von Belmacina hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von R- Warfarin oder S -Warfarin oder auf deren Wirkung auf die Prothrombinzeit.

### **Digoxin**

Die Anwendung von Belmacina hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Digoxin.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über Frauen vor, die unter der Anwendung von Solifenacin schwanger wurden. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkt schädigende Wirkungen auf die Fertilität, die Entwicklung des Embryos/Fetus oder den Geburtsverlauf schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bei der Verschreibung für Schwangere ist Vorsicht geboten.

### Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Exkretion von Solifenacin in die Muttermilch beim Menschen vor. Bei Mäusen gingen Solifenacin und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch über, was bei neugeborenen Mäusen zu einer dosisabhängigen Wachstumsstörung führte (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Belmacina in der Stillzeit ist daher zu vermeiden.

### Fertilität

Es sind keine klinischen Daten zu Auswirkungen von Solifenacin auf die Fertilität verfügbar. Bei Tieren wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

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

Da Solifenacin, wie andere Anticholinergika, zu verschwommenem Sehen und – gelegentlich – zu Somnolenz und Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) führen kann, können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, eingeschränkt sein.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### a) Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Solifenacin kann Belmacina anticholinerge Nebenwirkungen von (in der Regel) leichtem bis mittlerem Schweregrad hervorrufen. Die Häufigkeit des Auftretens anticholinergischer Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung von Solifenacin war Mundtrockenheit. Sie trat bei 11 % der Patienten, die mit 5 mg einmal täglich behandelt wurden, bei 22 % der Patienten, die mit 10 mg einmal täglich behandelt wurden, und bei 4 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Die Mundtrockenheit war in der Regel leichten Schweregrades und führte nur gelegentlich zum Therapieabbruch. Die Compliance war im Allgemeinen sehr hoch (ungefähr 99 %), und ungefähr 90 % der Patienten, die Solifenacin erhielten, nahmen über die gesamte Dauer von 12 Wochen an der Studie teil und schlossen sie ab.

### b) Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 3

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Eine Überdosierung mit Solifenacinsuccinat kann möglicherweise zu schweren anticholinergen Wirkungen führen. Die höchste Dosis Solifenacinsuccinat, die einem einzelnen Patienten versehentlich verabreicht wurde, war 280 mg innerhalb von 5 Stunden, die zu einer Veränderung des mentalen Zustandes führte, ohne einen Krankenhausaufenthalt zu erfordern.

## Behandlung

Im Falle einer Überdosierung von Solifenacinsuccinat sollte der Patient mit Aktivkohle behandelt werden. Eine Magenspülung ist sinnvoll, wenn innerhalb einer Stunde durchgeführt, Erbrechen darf jedoch nicht induziert werden.

Wie von anderen Anticholinergika bekannt, können die Symptome folgendermaßen behandelt werden:

- Bei schweren zentralen anticholinergen Nebenwirkungen, wie Halluzinationen oder ausgeprägten Erregungszuständen: Behandlung mit Physostigmin oder Carbachol
- Konvulsionen oder ausgeprägte Erregungszustände: Behandlung mit Benzodiazepinen
- Bei respiratorischer Insuffizienz: Behandlung durch künstliche Beatmung
- Bei Tachykardie: Behandlung mit Beta-rezeptorenblockern
- Bei Harnverhalt: Behandlung durch Katheterisierung
- Mydriasis: Behandlung mit Pilocarpin-Augentropfen und/oder Abdunkeln des Patientenzimmers

Wie bei anderen Muscarinrezeptorantagonisten ist im Fall einer Überdosierung bei Patienten mit einem bekannten Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls (d. h. bei Hypokaliämie, Bradykardie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern) sowie bei Patienten mit einer vorbestehenden, relevanten Herzkrankheit (d. h. Myokardischämie, Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz) besondere Vorsicht geboten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz, ATC-Code: G04B D08

### Wirkmechanismus

Solifenacin ist ein kompetitiver, spezifischer, cholinergischer Rezeptorantagonist.

Die Harnblase wird von parasymphatischen, cholinergen Nerven innerviert. Acetylcholin bewirkt über Muskarinrezeptoren, hauptsächlich über den Subtyp M3, eine Kontraktion der glatten Muskulatur des M. detrusor. Pharmakologische *In vitro* – und *In vivo* – Studien weisen darauf hin, dass Solifenacin den Muskarinrezeptor vom Subtyp M3 kompetitiv hemmt. Außerdem erwies sich Solifenacin als spezifischer Muskarinrezeptorantagonist, da es eine geringe oder keine Affinität zu verschiedenen anderen untersuchten Rezeptoren und Ionenkanälen aufweist.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Therapie mit Solifenacin in einer Dosierung von 5 mg und 10 mg täglich wurde in mehreren doppelblinden, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei Männern und Frauen mit überaktiver Blase geprüft.

Wie in der Tabelle auf Seite 4 dargestellt, kam es sowohl bei der Dosierung von 5 mg

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektion Zystitis			
Störungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Verminderter Appetit* Hyperkaliämie*
Psychiatrische Erkrankungen					Halluzinationen* Verwirrheitszustand*	Delirium*
Erkrankungen des Nervensystems			Somnolenz Dysgeusie	Schwindel* Kopfschmerzen*		
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Augentrockenheit			Glaukom* (Grüner Star)
Herz-Kreislauf-erkrankungen						Torsade de Pointes* QT Verlängerung im EKG* Vorhofflimmern* Palpitationen* Tachykardie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Trockenheit der Nase			Dysphonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Obstipation Übelkeit Dyspepsie Bauchschmerzen	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit Trockene Kehle	Kolonobstruktion Koprostase Erbrechen*		Ileus* Abdominelle Beschwerden*
Leber-/Gallenerkrankungen						Lebererkrankungen* Abnormaler Leberfunktionstest*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Trockene Haut	Juckreiz*, Ausschlag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliative Dermatitis*
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes						Muskelschwäche*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erschwerte Miktion	Harnverhalt		Nierenfunktionsstörung*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit Periphere Ödeme			

\* nach Markteinführung beobachtet

als auch bei der Dosierung von 10 mg zu einer statistisch signifikanten Verbesserung bei den primären und den sekundären Endpunkten, verglichen mit Placebo. Eine Wirksamkeit wurde bereits innerhalb von einer Woche nach Therapiebeginn beschrieben und stabilisierte sich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Eine offene Langzeitstudie zeigte, dass die Wirksamkeit über mindestens 12 Monate aufrechterhalten wurde. Nach einer Therapiedauer von 12 Wochen waren circa 50 % der Patienten mit Harninkontinenz vor Therapiebeginn frei von Inkontinenzepisoden. Zusätzlich erreichten 35 % der Patienten eine Miktionshäufigkeit von weniger als 8 Miktionen täglich. Die Behandlung der Symptome der überaktiven Blase erbrachte auch einen Nutzen bei einigen Messparametern der Lebensqualität, wie bei der Wahrnehmung der allgemeinen

Befindlichkeit, bei der Bedeutung bzw. den Auswirkungen der Harninkontinenz, bei Messung der Einschränkung der Rollwahrnehmung und der körperlichen und sozialen Funktionen, sowie bei der emotionalen Befindlichkeit, dem Schweregrad der Symptome und bei Parametern für den Schweregrad des Einflusses auf den Schlaf/die Energie.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemeine Merkmale

#### Resorption

Die Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von Solifenacin wird 3 bis 8 Stunden nach der Einnahme der Belmacina-Tabletten erreicht.  $t_{max}$  ist dosisunabhängig.  $C_{max}$  und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nehmen zwischen 5 mg und 40 mg

dosisproportional zu. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 90 %. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf  $C_{max}$  oder die AUC von Solifenacin.

#### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Solifenacin nach intravenöser Applikation beträgt ungefähr 600 l. Solifenacin wird zum Großteil (zu etwa 98 %) an Plasmaproteine gebunden, vor allem an saures Alpha-1-Glykoprotein.

#### Biotransformation

Solifenacin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt, in erster Linie vom Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Es gibt jedoch auch andere Stoffwechselwege, die an der Metabolisierung von Solifenacin beteiligt sein können. Die systemische Clearance von Solifenacin liegt bei ungefähr

# Belmacina 5 mg/10 mg Filmtabletten



Ergebnisse aus vier kontrollierten Studien der Phase 3 (gepoolte Daten) nach einer Therapie-dauer von 12 Wochen

	Plazebo	Solifenacin 5 mg einmal täglich	Solifenacin 10 mg einmal täglich	Tolterodin 2 mg zweimal täglich
<b>Zahl der Miktionen/24 h</b>				
Mittlerer Wert bei Baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
Veränderung gegenüber Baseline in %	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,004
<b>Zahl der Drang-Episoden/24 h</b>				
Mittlerer Wert bei Baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
Veränderung gegenüber Baseline in %	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,031
<b>Zahl der Inkontinenzepisoden/24 h</b>				
Mittlerer Wert bei Baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
Veränderung gegenüber Baseline in %	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,009
<b>Zahl der Nykturie-Episoden/24 h</b>				
Mittlerer Wert bei Baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
Veränderung gegenüber Baseline in %	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-Wert*		0,025	< 0,001	0,199
<b>Miktionsvolumen/Miktion</b>				
Mittlerer Wert bei Baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Mittlere Zunahme gegenüber Baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Veränderung gegenüber Baseline in %	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Zahl der Vorlagen/24 h</b>				
Mittlerer Wert bei Baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Mittlere Reduktion gegenüber Baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
Veränderung gegenüber Baseline in %	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,010

Anmerkung: In 4 der zulassungsrelevanten Studien kamen Solifenacin Filmtabletten 10 mg und Plazebo zur Anwendung. In 2 dieser 4 Studien wurde auch Solifenacin 5 mg angewendet und in einer dieser Studien auch Tolterodin 2 mg zweimal täglich.

Es wurden nicht alle Parameter und Behandlungsgruppen in jeder einzelnen Studie evaluiert.

Daher kann die Zahl der Patienten je nach Parameter und je nach Behandlungsgruppe variieren.

\* p -Wert für den paarweisen Vergleich mit Plazebo.

9,5 l/h und die terminale Halbwertszeit von Solifenacin beträgt 45–68 h. Nach peroraler Anwendung wurden neben Solifenacin ein pharmakologisch wirksamer Metabolit (4R-Hydroxysolifenacin) und drei inaktive Metaboliten (N-Glucuronid, N-Oxid und 4R-Hydroxy-N-Oxid von Solifenacin) im Plasma festgestellt.

#### Elimination

Nach der Applikation einer Einzeldosis von 10 mg [14C-markiertem] Solifenacin wurden in einem Zeitraum von 26 Tagen ungefähr 70 % der Radioaktivität im Urin und 23 % im Stuhl nachgewiesen. Im Urin wurden ungefähr 11 % der radioaktiven Substanz als unverändert ausgeschiedener Wirkstoff wiedergefunden, von den Metaboliten etwa 18 % des N-Oxids, 9 % des 4R-Hydroxy-N-Oxids und 8 % des 4R-Hydroxy-Metaboliten (aktiver Metabolit).

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik verhält sich im therapeutischen Dosierungsbereich linear.

#### Sonstige Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis im Hinblick auf das Lebensalter der Patienten ist nicht erforderlich. Studien mit älteren Patienten ergaben, dass die Exposition gegenüber Solifenacin, als AUC zum Ausdruck gebracht, nach der Applikation von Solifenacinsuccinat (5 mg bzw. 10 mg einmal täglich) bei gesunden älteren Probanden (im Alter von 65 bis 80 Jahren) und bei gesunden jüngeren Probanden (unter 55 Jahren) ähnlich ist. Die mittlere Resorptionsrate, die als  $t_{max}$  wiedergegeben wurde, war bei den älteren Patienten leicht verzögert und die terminale Halbwertszeit um ungefähr 20 % verlän-

get. Diese geringen Unterschiede wurden als nicht klinisch signifikant erachtet.

Das pharmakokinetische Profil von Solifenacin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht bestimmt.

#### Geschlecht

Das pharmakokinetische Profil von Solifenacin wird nicht vom Geschlecht beeinflusst.

#### Ethnische Zugehörigkeit

Das pharmakokinetische Profil von Solifenacin wird nicht von der ethnischen Zugehörigkeit beeinflusst.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Werte für AUC und  $C_{max}$  von Solifenacin bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion unterschieden sich nicht signifikant von den Werten bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Exposition von Solifenacin signifikant höher als bei der Kontrollgruppe mit Erhöhung der Werte für  $C_{max}$  um etwa 30 %, der AUC-Werte um mehr als 100 % und der  $t_{1/2}$  um mehr als 60 %. Zwischen der Kreatinin-Clearance und der Solifenacin-Clearance bestand eine statistisch signifikante Korrelation. Für Hämodialyse-Patienten wurde das pharmakokinetische Profil nicht bestimmt (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7 bis 9) bleibt  $C_{max}$  unbeeinflusst, die AUC vergrößert sich um 60 % und  $t_{1/2}$  verdoppelt sich. Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion wurde das pharmakokinetische Profil von Solifenacin nicht bestimmt (Siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Fertilität, embryofetalen Entwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung bei Mäusen führte die Behandlung der Muttertiere mit Solifenacin in klinisch relevanten Dosierungen in der Laktationsperiode dosisabhängig zu einer niedrigeren postpartalen Überlebensrate, zu Untergewicht der Jungtiere und einer verzögerten körperlichen Entwicklung.

Bei jungen Mäusen, die ab Tag 10 oder ab Tag 21 nach der Geburt mit Dosen behandelt wurden, die eine pharmakologische Wirkung erreichten, trat ohne vorausgehende klinische Anzeichen eine dosisabhängige erhöhte Mortalität auf, und beide Gruppen hatten eine höhere Mortalität verglichen mit erwachsenen Mäusen. Bei jungen Mäusen, die postnatal ab Tag 10 behandelt wurden, war die Plasma-Exposition höher als bei erwachsenen Mäusen; ab Tag 21 postnatal war die systemische Exposition vergleichbar zu erwachsenen Mäusen. Die klinischen Implikationen der erhöhten Mortalität in jungen Mäusen sind nicht bekannt.



## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Maisstärke  
 Lactose-Monohydrat  
 Hypromellose (E464)  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug Belmacina 5 mg Filmtabletten:

Hypromellose (E464)  
 Macrogol 8000  
 Talkum (E553b)  
 Titandioxid (E171)  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

#### Filmüberzug Belmacina 10 mg Filmtabletten:

Hypromellose (E464)  
 Macrogol 8000  
 Talkum (E553b)  
 Titandioxid (E171)  
 Eisen(III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Behältnis

Die Tabletten sind in Blisterpackungen aus PVC/PVDC-Aluminium mit jeweils 10 Tabletten pro Blisterpackung verpackt. Die Blisterpackungen sind in einer Faltschachtel verpackt.

#### Packungsgrößen

10, 20, 30, 50, 90 oder 100 Tabletten  
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH  
 Adalperostraße 84  
 85737 Ismaning  
 Tel.: +49(0)89 4520529-0  
 Fax: +49(0)89 4520529-99

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Belmacina 5 mg Filmtabletten:  
 2201752.00.00  
 Belmacina 10 mg Filmtabletten:  
 2201753.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 10.05.2019

## 10. STAND DER INFORMATION

05.2019

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt