

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vesikur 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vesikur Suspension zum Einnehmen enthält 1 mg/ml Solifenacinsuccinat, entsprechend 0,75 mg/ml Solifenacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzoesäure (E 210) 0,015 mg/ml  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) 1,6 mg/ml  
Propylenglycol (E1520) 20 mg/ml  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216) 0,2 mg/ml  
Dieses Arzneimittel enthält 48,4 mg Alkohol (Ethanol) pro Höchstdosis von 10 ml. Ethanol stammt aus dem natürlichen Orangen-Aroma.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen  
Eine weiße bis weißgraue, wässrige, homogene Suspension mit Orangengeschmack.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Überaktive Blase bei Erwachsenen

Vesikur Suspension zum Einnehmen wird angewendet für die symptomatische Therapie der Dranginkontinenz und/oder der Pollakisurie und des imperativen Harndrangs, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (OAB) auftreten können.

#### Neurogene Detrusorhyperaktivität

Vesikur Suspension zum Einnehmen wird angewendet bei neurogener Detrusorhyperaktivität (NDH) bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 18 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Überaktive Blase

##### Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Dosierung beträgt 5 mg (5 ml) Solifenacinsuccinat einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosierung auf 10 mg (10 ml) Solifenacinsuccinat einmal täglich erhöht werden.

##### Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit von Vesikur ist bei Kindern und Jugendlichen mit überaktiver Blase nicht erwiesen. Aus diesem Grund darf Vesikur bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zur Behandlung der überaktiven Blase angewendet werden. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 beschrieben.

##### Neurogene Detrusorhyperaktivität

##### Kinder und Jugendliche (von 2 bis 18 Jahren)

Die empfohlene Dosierung für Vesikur Suspension zum Einnehmen wird anhand des Körpergewichts des Patienten ermittelt. Die Behandlung sollte mit der empfohlenen Anfangsdosierung eingeleitet werden. Danach kann die Dosis auf die niedrigste wirk-

same Dosis erhöht werden. Die Höchstdosis soll nicht überschritten werden. Bei Langzeittherapie sind die Patienten regelmäßig, mindestens jährlich oder falls nötig häufiger im Hinblick auf die Fortsetzung der Behandlung und auf eine erforderliche Dosisanpassung zu untersuchen. Die folgende Tabelle zeigt die Dosierungen entsprechend dem Körpergewicht.

Gewichtsbereich (kg)	Initialdosis (ml) § <sup>1</sup>	Höchstdosis (ml) § <sup>2</sup>
9 bis 15	2	4
> 15 bis 30	3	5
> 30 bis 45	3	6
> 45 bis 60	4	8
> 60	5	10

§ Die Konzentration der Vesikur Suspension zum Einnehmen beträgt 1 mg/ml.

<sup>1</sup> Entspricht der Erwachsenen-Exposition im Fließgleichgewicht nach einer Tagesdosis von 5 mg

<sup>2</sup> Entspricht der Erwachsenen-Exposition im Fließgleichgewicht nach einer Tagesdosis von 10 mg

Vesikur Suspension zum Einnehmen soll einmal täglich oral eingenommen werden.

Vesikur Suspension zum Einnehmen darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren verabreicht werden.

#### 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 (5 ml) einmal täglich (Erwachsene) und nicht mehr als die Initialdosis (Kinder und Jugendliche) 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 (5 ml) einmal täglich (Erwachsene) und nicht mehr als die Initialdosis (Kinder und Jugendliche) erhalten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Starke Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4

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 Vesikur Suspension zum Einnehmen auf 5 mg (5 ml) (Erwachsene) und nicht mehr als die Initialdosis (Kinder und Jugendliche) zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

Vesikur Suspension zum Einnehmen wird peroral eingenommen. Anschließend sollte ein Glas Wasser getrunken werden. Die Einnahme darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln und/oder anderen Getränken erfol-

gen. Die Einnahme mit Nahrungsmitteln und/oder Getränken kann eine Freisetzung von Solifenacin im Mund verursachen und einen bitteren Geschmack und ein Taubheitsgefühl im Mund hervorrufen. Verwenden Sie zur Abmessung der korrekten Dosis die Spritze und den Adapter, die der Vesikur Suspension zum Einnehmen beigelegt sind (siehe Abschnitt 6.6).

### 4.3 Gegenanzeigen

Bei Anwendung zur Behandlung der überaktiven Blase ist Solifenacin bei Patienten mit Harnverhalt kontraindiziert.

Bei Anwendung zur Behandlung der überaktiven Blase oder der neurogenen Detrusorhyperaktivität ist Solifenacin kontraindiziert bei:

- Patienten mit einer schweren gastrointestinalen Erkrankung (einschließlich eines toxischen Megakolons), einer Myasthenia gravis oder einem Engwinkelglaukom sowie bei Patienten, die ein Risiko für diese Erkrankungen aufweisen, kontraindiziert.
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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 CYP3A4-Inhibitor (z. B. Ketoconazol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Solifenacin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- klinisch signifikanter, obstruktiver Blasenentleerungsstörung ohne hygienisch intermittierender Katheterisierung aufgrund des Risikos eines Harnverhaltes.
- einer obstruktiven gastrointestinalen Erkrankung.
- dem Risiko einer verminderten gastrointestinalen Motilität.
- einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min). Bei diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg (5 ml) bei Erwachsenen oder die Initialdosis bei Kindern und Jugendlichen nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion (*Child-Pugh-Score* von 7 bis 9). Bei diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg (5 ml) bei Erwachsenen oder die Initialdosis bei Kindern und Jugendlichen nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- gleichzeitiger Therapie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor, z. B. Ketoconazol. Bei

diesen Patienten darf eine Dosierung von 5 mg (5 ml) bei Erwachsenen oder die Initialdosis bei Kindern und Jugendlichen nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 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.

Bei einigen Patienten, die Solifenacin eingenommen haben, wurden Angioödeme mit Obstruktion der Atemwege berichtet. Wenn ein Angioödem auftritt, muss Solifenacin sofort abgesetzt werden und eine geeignete Therapie und/oder Maßnahme eingeleitet werden.

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

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

Vesikur Suspension zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.). Diese können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Vesikur Suspension zum Einnehmen enthält 48,4 mg Alkohol (Ethanol) pro Höchstdosis von 10 ml. Die Menge an Ethanol in 10 ml Vesikur Suspension zum Einnehmen entspricht 1 ml Bier (4 % w/v) oder weniger als 1 ml Wein (10 % w/v). Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Vesikur Suspension zum Einnehmen enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vesikur Suspension zum Einnehmen enthält 0,015 mg Benzoesäure pro ml, entsprechend 0,15 mg / 10 ml.

Vesikur Suspension zum Einnehmen enthält 20 mg Propylenglycol pro ml, entsprechend 200 mg / 10 ml.

#### 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 Solifenacin 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.

##### 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 Solifenacin auf 5 mg (5 ml) bei Erwachsenen oder die Initialdosis bei Kindern und Jugendlichen 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 hochaffinen CYP3A4 (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 Solifenacin zeigten sich keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Solifenacin mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel).

##### Warfarin

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

##### Digoxin

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine 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 Solifenacin 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

##### Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Solifenacin kann Solifenacin 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.

Siehe Tabelle auf Seite 3

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Solifenacin Suspension zum Einnehmen wurde in zwei offenen Studien an 95 Kindern und Jugendlichen von 2 bis 18 Jahren mit neurogener Detrusorhyperaktivität (NDH) untersucht. Als häufige Nebenwirkungen wurden bei Kindern und Jugendlichen mit NDH Obstipation, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Somnolenz, Harnwegsinfektion, positive Bakterienkulturen und QT-Verlängerung beobachtet. Die Häufigkeit des Auftretens einer Obstipation war bei Patienten, die mit Solifenacin be-

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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			
Erkrankungen 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)
Herzkrankungen						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- und Gallenerkrankungen						Lebererkrankungen* Abnormaler Leberfunktions-test*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Trockene Haut	Juckreiz* Ausschlag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliative Dermatitis*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Muskelschwäche*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erschwerte Miktion	Harnverhalt		Nierenfunktionsstörung*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit Periphere Ödeme			

\* nach Markteinführung beobachtet.

handelt wurden, in der Gruppe mit der Maximaldosis höher im Vergleich zur Gruppe mit der Startdosis.

Für Kinder und Jugendliche mit NDH wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbrechen der Studie führte, war eine QT-Verlängerung.

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil, das bei Erwachsenen beobachtet wurde, vergleichbar mit dem bei Kindern und Jugendlichen.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Eine Überdosierung mit Solifenacin kann möglicherweise zu schweren anticholinergen Wirkungen führen. Die höchste Dosis Soli-

fenacin, 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 Solifenacin 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 Harninkontinenz, ATC-Code: G04BD08

#### Wirkmechanismus

Solifenacin ist ein kompetitiver, spezifischer, cholinergischer Rezeptorantagonist. Die Harnblase wird von parasymphatischen, cholinergen Nerven innerviert. Acetylcholin bewirkt über Muskarinrezeptoren, hauptsächlich über den Subtyp M<sub>3</sub>, eine Kontraktion der glatten Muskulatur des M. detrusor. Pharmakologische *In vitro*- und *In vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Solifenacin den Muskarinrezeptor vom Subtyp M<sub>3</sub> 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

##### Erwachsene:

Die Therapie mit Vesikur 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 nachstehenden Tabelle dargestellt, kam es sowohl bei der Dosierung von 5 mg 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 Rollenwahrnehmung und der körperlichen und sozialen Funktionen, sowie bei der emotionalen Befindlichkeit, dem Schweregrad der Symp-

tome und bei Parametern für den Schweregrad des Einflusses auf den Schlaf/die Energie.

Siehe Tabelle

#### Kinder und Jugendliche: Überaktive Blase

##### Kinder (ab 5 Jahren) und Jugendliche:

Die Behandlung mit Vesikur Suspension zum Einnehmen wurde in zwei klinischen Studien untersucht. Es wurde eine 12-Wochen doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie (905-CL-076) mit 189 Kindern und Jugendlichen mit OAB durchgeführt (73 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren und 22 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden mit Solifenacin behandelt). Danach folgte eine 40-Wochen offene Langzeit-Anschluss-Studie (905-CL-077)

#### Ergebnisse aus vier kontrollierten Studien der Phase 3 (gepoolte Daten) nach einer Therapiedauer von 12 Wochen

	Placebo	Vesikur 5 mg einmal täglich	Vesikur 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	1 138	552	1 158	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	1 124	548	1 151	250
p-Wert*		< 0,001	< 0,001	0,031
<b>Zahl der Inkontinenz-Episoden/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	1 005	494	1 035	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	1 135	552	1 156	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 Vesikur 10 mg und Placebo zur Anwendung. In 2 dieser 4 Studien wurde auch Vesikur 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 Placebo.



mit 148 Kindern und Jugendlichen (119 Kinder und 29 Jugendliche wurden mit Solifenacin behandelt). Die Mehrheit der Patienten wurde in beiden Studien auf die körpergewichtsbasierende Äquivalenzdosis von 10 mg bei Erwachsenen auftritt. In der Studie 905-CL-076 zeigte Vesikur Suspension zum Einnehmen keine statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunktes im mittleren Miktionsvolumen verglichen zu Placebo in der Gesamtpopulation. Bei Kindern (im Alter von 5 bis 11 Jahren) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für diesen primären Endpunkt festgestellt. Keine statistisch signifikante Verbesserung wurde für die sekundären Endpunkte Miktionshäufigkeit, Anzahl der Inkontinenzepisoden pro Tag und Anzahl der trockenen Tage pro Woche festgestellt. Für den gesamten geprüften Dosierungsbereich wurden keine unerwarteten oder nicht gelisteten unerwünschten Ereignisse berichtet. In der offenen Langzeit-Anschluss-Studie wurden keine unerwarteten oder nicht gelisteten unerwünschten Ereignisse berichtet. Das Sicherheitsprofil für Solifenacin bei Kindern und Jugendlichen während einer Langzeiteinnahme war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das bei Erwachsenen beobachtet wurde.

#### Neurogene Detrusorhyperaktivität

#### Kinder und Jugendliche (von 6 Monaten bis 18 Jahren):

Vesikur Suspension zum Einnehmen wurde zur Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität (NDH) bei Kindern und Jugendlichen von 6 Monaten bis 18 Jahren in zwei 52-wöchigen, offenen, sequentiellen Dosisfindungsstudien gegen die Ausgangswerte geprüft (Studie 905-CL-074 und 905-CL-047).

In Studie 905-CL-074 erhielten insgesamt 4 Kinder von 6 Monaten bis 2 Jahren und 19 Kinder von 2 bis 5 Jahren Vesikur Suspension zum Einnehmen, während in Studie 905-CL-047 insgesamt 76 Patienten von 5 bis 18 Jahren mit Vesikur Suspension zum Einnehmen behandelt wurden.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die maximale zystometrische Kapazität (MCC) definiert, die nach 24-wöchiger Behandlung mit Vesikur Suspension zum Einnehmen ermittelt wurde. Bei Kindern, die mit Vesikur Suspension zum Einnehmen behandelt wurden, ließ sich nach 24-wöchiger Behandlung ein statistisch signifikanter Anstieg der MCC im Vergleich zum Ausgangswert beobachten. Die Größenordnung der Veränderungen sowohl des primären als auch des sekundären Endpunkts war bei Kindern (5 bis 12 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) vergleichbar.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Ergebnisse zum primären Endpunkt der klinischen Studien zu Vesikur Suspension zum Einnehmen dar, die bei Kindern und Jugendlichen mit NDH ermittelt wurden. Die Behandlungseffekte wurden während 52 Wochen aufrechterhalten.

Siehe Tabelle

Auch sekundäre urodynamische Messungen belegten in beiden Altersgruppen nach 24 Wochen eine Besserung gegenüber dem

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 24-wöchiger Behandlung mit Vesikur Suspension zum Einnehmen

Parameter	Alter: 6 Monate bis 5 Jahre Mittel (SD, n)	Alter: 5 bis 18 Jahre Mittel (SD, n)
<b>Primärer Endpunkt</b>		
Maximale zystometrische Kapazität (ml)		
Ausgangswert	92,3 (38,2, 21)	223,7 (132,9, 55)
Woche 24	129,4 (40,2, 21)	279,1 (126,8, 49)
Veränderung vs. Ausgangswert	37,0 (35,9, 21) $p < 0,001$ 95 %-KI: 20,7; 53,4	57,2 (107,7, 49) $p < 0,001$ 95 %-KI: 26,3; 88,1

Ausgangswert. Bei den Patienten ab 6 Monaten bis 5 Jahren erhöhte sich die Blasen-Compliance (mittlere Veränderung: 5,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 6,82; 95 %-KI: 2,0; 8,2), während sich die Zahl der hyperaktiven Kontraktionen > 15 cmH<sub>2</sub>O verringerte (mittlere Veränderung: -7,0; SD: 8,6; 95 %-KI: -11,0; -3,1) und sich das Blasen-volumen bis zur ersten Detrusorkontraktion > 15 cmH<sub>2</sub>O, angegeben als % der erwarteten Blasenkapazität, besserte (medianer Ausgangswert: 38,00 %; Woche 24: median 99,89 %). In der Gruppe der 5- bis 18-Jährigen erhöhte sich die Blasen-Compliance (mittlere Veränderung: 9,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 28,6; 95 %-KI: 1,0; 17,2), die Zahl der hyperaktiven Kontraktionen > 15 cmH<sub>2</sub>O wurde verringert (mittlere Veränderung: -2,3; SD: 5,1; 95 %-KI: -3,7; -0,8), und das Blasen-volumen bis zur ersten Detrusorkontraktion > 15 cmH<sub>2</sub>O, angegeben in % der erwarteten Blasenkapazität, verbesserte sich (medianer Ausgangswert: 28,25 %; Woche 24: median 58,28 %).

Zusätzliche Messungen, die im Rahmen der Miktionstagebücher durchgeführt wurden, belegten eine Besserung innerhalb von 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert in beiden Altersgruppen. Bei den Patienten ab 6 Monaten bis 5 Jahren erhöhte sich der Durchschnittswert des maximal katheterisierten Tagesvolumens (mittlere Veränderung: 40,3 ml; SD: 50,0; 95 %-KI: 16,2; 64,4), und die durchschnittliche Anzahl an Inkontinenzepisoden über 24 Stunden zwischen hygienischen intermittierenden Katheterisierungen wurde reduziert (mittlere Veränderung: -1,31; SD: 1,35; 95 %-KI: -1,99; -0,64). In der Gruppe der 5- bis 18-Jährigen stieg der Durchschnittswert des maximal katheterisierten Tagesvolumens (mittlere Veränderung: 67,45 ml; SD: 88,07; 95 %-KI: 42,68; 92,22), und die durchschnittliche Anzahl der Inkontinenzepisoden über 24 Stunden sank (mittlere Veränderung: -1,60; SD: 2,04; 95 %-KI: -2,18; -1,03).

Die Behandlung mit Vesikur Suspension zum Einnehmen wurde von Kindern und Jugendlichen in allen Dosierungen gut vertragen. Es wurden keine neuen Sicherheitsprobleme im Vergleich zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Solifenacin bei Erwachsenen beobachtet.

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Behandlung von NDH bei Kindern und Jugendlichen zu einem über ein Jahr hinausgehenden Behandlungszeitraum vor.

Die klinische Erfahrung mit NDH bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht ausreichend. An Kindern mit NDH, die jünger als 6 Monate

waren, wurden keine klinischen Studien durchgeführt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Plasmaspitzenkonzentration (C<sub>max</sub>) von Solifenacin wird bei Erwachsenen 4 bis 12 Stunden nach der oralen Einnahme von Solifenacinsuccinat erreicht. t<sub>max</sub> ist dosisunabhängig. C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 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 [<sup>14</sup>C-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 er-

forderlich. 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 % verlängert. Diese geringen Unterschiede wurden als nicht klinisch signifikant erachtet.

**Kinder und Jugendliche (von 2 bis 18 Jahren):**

Die Pharmakokinetik von Solifenacin bei Kindern und Jugendlichen mit OAB (ab 5 Jahren) und NDH (von 2 bis 18 Jahren) war nach gewichtsangepasster Dosierung ähnlich der Pharmakokinetik, die bei Erwachsenen nach gewichtsangepasster Dosierung beobachtet wurde, mit einer geringfügig kürzeren  $t_{max}$  und  $t_{1/2}$ ; diese Unterschiede wurden als nicht klinisch signifikant betrachtet.

**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  $\leq 30$  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.

**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.

**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 Jung-

tiere 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 bei jungen Mäusen sind nicht bekannt. Vesikur Suspension zum Einnehmen zeigte bei der Prüfung an Kaninchen kein Augenreizungspotenzial.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Polacrilin-Kalium
- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
- Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216)
- Propylenglycol (E 1520)
- Simeticon-Emulsion 30 %, bestehend aus Simeticon, Polysorbat 65 (E 436), Methylcellulose (E 461), Macrogolstearate (Ph. Eur.), Glycerolmono/dialkanooat (C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>), Xanthangummi (E 415), Benzoesäure (E 210), Sorbinsäure (Ph. Eur.) (E 200), Schwefelsäure (E 513) und Wasser
- Carbomer (Homopolymer Typ B nach USP/NF)
- Xylitol (E 967)
- Acesulfam-Kalium (E 950)
- Natürliches Orangen-Aroma, bestehend aus Süßorangenschalenöl, natürlichen Aromastoffen, Ethanol, Propylenglycol (E 1520), Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.) (E 320) und Wasser
- Natriumhydroxid-Lösung
- Gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.  
Nach Anbruch der Flasche kann die Suspension zum Einnehmen 28 Tage lang aufbewahrt werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Die Applikationsspritze sauber und trocken aufbewahren und vor Sonnenlicht und Wärme schützen.  
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

150 ml Vesikur Suspension zum Einnehmen in einer braunen Polyethylenterephthalat (PET)-Flasche mit Schraubdeckel aus Polyethylen (PE) mit einem Dichtungseinsatz aus vinylbeschichtetem Zellstoff, verpackt in

einem Umkarton. Applikationshilfen zur Dosierung und Anwendung sind im Umkarton beigelegt: 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und Flaschenhalsadapter zum Eindrücken.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

**Zur Abmessung der korrekten Dosis muss die der Vesikur Suspension zum Einnehmen beigelegte Applikationsspritze zusammen mit dem Adapter verwendet werden.**

Vorbereitung vor der ersten Anwendung einer Flasche Vesikur Suspension zum Einnehmen

1. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
2. Öffnen Sie den Umkarton und entnehmen Sie Flasche, Spritze und Adapter.
3. Stellen Sie die Flasche auf eine ebene Fläche und schrauben Sie den Deckel ab.
4. Drücken Sie den Adapter fest in den Flaschenhals.
5. Stellen Sie sicher, dass die Oberkante des Adapters bündig mit der Oberkante des Flaschenhalses abschließt.
6. Der Adapter sollte bis zum Ende der 28-tägigen Haltbarkeitsdauer im Flaschenhals verbleiben.
7. Schrauben Sie den Deckel wieder auf die Flasche.

Vor jeder oralen Verabreichung

1. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
2. Schütteln Sie die Flasche mit Vesikur Suspension zum Einnehmen mindestens 20 mal.
3. Schrauben Sie den Flaschendeckel ab und stellen Sie sicher, dass der Adapter im Flaschenhals sitzt. Führen Sie die Spitze der Applikationsspritze so in die Öffnung in der Mitte des Adapters ein, dass sie fest sitzt.
4. Drehen Sie Flasche und Spritze vorsichtig auf den Kopf und achten Sie dabei darauf, dass der Adapter nicht verrutscht.
5. Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam heraus, um die von Ihrem Arzt verordnete Menge aus der umgedrehten Flasche zu entnehmen.
6. Wenn versehentlich zu viel Arzneimittel entnommen wurde, werfen Sie den Überschuss.
7. Stellen Sie sicher, dass sich keine Luftblasen in der Spritze befinden. Wenn eine Luftblase zu sehen ist, drücken Sie den Kolben hinein, um eine etwaige Luftblase zu entfernen.
8. Belassen Sie die Spritze in der Flasche und drehen Sie diese wieder mit der Öffnung nach oben; achten Sie dabei darauf, dass sich der Kolben der Spritze nicht bewegt. Ziehen Sie die Spritze vorsichtig aus dem Adapter. Der Adapter sollte nicht verrutschen.
9. Vergewissern Sie sich, dass Sie die richtige Dosis entnommen haben. Halten Sie die Spritze in den Mund und drücken Sie vorsichtig den Kolben hinein, um dem Patienten das Arzneimittel zu verabreichen.
10. Verschließen Sie die Flasche nach Entnahme der Dosis wieder mit dem Schraubdeckel.

11. Reinigen Sie die Spritze mit warmem Wasser und lassen Sie sie trocknen.

Hinweis: Wenn der Patient eine Dosis von > 5 ml benötigt, spülen Sie die Spitze der Spritze vor der Wiederverwendung mit warmem Wasser ab.

Reinigung der Applikationsspritze

Reinigen Sie die Applikationsspritze nach der Anwendung nur mit warmem Wasser. Die Applikationsspritze kann während der gesamten Haltbarkeitsdauer von 28 Tagen nach Anbruch verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Beseitigung

Flasche, Spritze, Adapter und nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. 28 Tage nach Anbruch der Flasche verbliebene Restmenge verwerfen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Astellas Pharma GmbH  
 Ridlerstraße 57  
 80339 München  
 Tel.: +49 (0)89 454401  
 Fax: +49 (0)89 45441329  
 E-Mail: info.de@astellas.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

93778.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 12. November 2015  
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 07. September 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt