

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin ratiopharm 5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Solifenacin ratiopharm 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Solifenacin ratiopharm 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg solifenasiinisuksinaattia, mikä vastaa 3,8 mg solifenasiinia.

Yksi Solifenacin ratiopharm 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg solifenasiinisuksinaattia, mikä vastaa 7,5 mg solifenasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 78,0 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Solifenacin ratiopharm 5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia tai keltaisia, pyöreitä ja tavanomaisen kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja. Tablettien halkaisija on 8 mm, niiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S5”, ja tablettien toinen puoli on sileä.

Solifenacin ratiopharm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean tai voimakkaan vaaleanpunaisia, pyöreitä ja tavanomaisen kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja. Tablettien halkaisija on 8 mm, niiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”S10”, ja tablettien toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yliaktiivisesta virtsarakosta johtuvan pakkoincontinenssin ja/tai tihtyneen virtsaamistarpeen ja virtsapakon oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, mukaan lukien iäkkäät potilaat

Suositusannos on 5 mg solifenasiinisuksinaattia kerran päivässä. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 10 mg:aan kerran päivässä.

Pediatriiset potilaat

Tämän lääkkeen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vielä varmistettu. Näin ollen solifenasiinisuksinaattia ei pidä käyttää lasten hoidossa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta

(kreatiniinipuhdistuma > 30 ml/min). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), on hoidettava varoen, ja enimmäisannos on tällöin 5 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), on hoidettava varoen, ja enimmäisannos on tällöin 5 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2)

Voimakkaat CYP450 3A4:n estäjät

Solifenasiinisuksinaatin enimmäisannos on 5 mg, jos tätä lääkettä käytetään samanaikaisesti ketokonatsolin tai muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ritonaviirin, nelfinaviirin tai itrakonatsolin, terapeuttisten annosten kanssa (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Solifenacin ratiopharm on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina nesteen kera. Lääke voidaan ottaa sekä ruokailun yhteydessä että ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on virtsaumpi, jokin vaikea gastrointestinaalinen sairaus (mukaan lukien toksinen megakoolon), *myasthenia gravis* tai ahdaskulmaglaukooma, sekä potilaille, joiden riski sairastua em. tiloihin on kohonnut.

Hemodialyysipotilaat (ks. kohta 5.2)

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 5.2)

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, ja joita myös hoidetaan jollakin voimakkaalla CYP3A4:n estäjällä, kuten ketokonatsolilla (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muut tiheytyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydänvika tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen solifenasiinisuksinaattihoiton aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Solifenacin ratiopharm -valmistetta on käytettävä varoen seuraavissa tapauksissa:

- kliinisesti merkitsevä virtsarakon ulosvirtauseste ja virtsaumpiriski
- gastrointestinaalinen obstruktiivinen häiriö
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min; ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tällaisilla potilailla enimmäisannos on 5 mg.
- kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Tällaisilla potilailla enimmäisannos on 5 mg.
- samanaikainen voimakkaan CYP3A4:n estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
- hiatushernia/gastroesofageaalinen refluksi ja/tai esofagiittia mahdollisesti aiheuttavien tai pahentavien lääkevalmisteiden (kuten bifosfonaattien) samanaikainen käyttö
- autonominen neuropatia.

QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (*Torsades de Pointes*) on raportoitu potilailla, joilla on tähän liittyviä riskitekijöitä, kuten aiemmin todettu pitkä QT-oireyhtymä ja hypokalemia.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä varmistettu potilailla, joilla detrusor-lihaksen yliaktiivisuuteen on neurogeeninen syy.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei tule käyttää tätä lääkettä.

Joillakin solifenasiinisuksinaattia käyttäneillä potilailla on todettu angioedeemaa ja siihen liittyvää hengitysteiden ahtautumista. Jos angioedeemaa ilmenee, solifenasiinisuksinaatin käyttö on lopetettava ja potilaalle on aloitettava asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Joillakin solifenasiinisuksinaattia saaneilla potilailla on todettu anafylaktinen reaktio. Anafylaktisia reaktioita saavilla potilailla solifenasiinisuksinaatin käyttö on lopetettava ja heille on aloitettava asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Solifenasiinisuksinaatin enimmäisteho voidaan todeta aikaisintaan 4 viikon kuluttua.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

Muiden antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Solifenacin ratiopharm -hoidon lopettamisen jälkeen on pidettävä noin viikon tauko ennen muun antikolinergisen hoidon aloittamista. Kolinergisten reseptoriagonistien samanaikainen käyttö saattaa heikentää solifenasiinin terapeuttista vaikutusta.

Solifenasiini saattaa heikentää maha-suolikanavan motiliteettia stimuloivien lääkkeiden, kuten metoklopramidin ja sisapridin, vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina pitoisuuksina solifenasiini ei estä ihmisen maksan mikrosomaalisia entsyymejä, kuten CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4. Siksi on epätodennäköistä, että solifenasiini vaikuttaisi näiden CYP-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaan.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset solifenasiinin farmakokinetiikkaan

Solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta. Voimakkaan CYP3A4:n estäjä ketokonatsolin (200 mg/vrk) samanaikainen käyttö kaksinkertaisti solifenasiinin AUC-arvon. Kun samanaikaisesti annettiin 400 mg ketokonatsolia/vrk, solifenasiinin AUC-arvo kolminkertaistui. Näin ollen Solifenacin ratiopharm -valmisteen enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai muita voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (esim. ritonaviiria, nelfinaviiria, itrakonatsolia) terapeuttisin annoksien (ks. kohta 4.2).

Solifenasiinin ja voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Entsyymi-induktion vaikutuksia solifenasiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Suuren affiniteetin omaavien CYP3A4:n substraattien mahdollista vaikutusta solifenasiinialtistukseen ei myöskään ole selvitetty. Koska solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta, farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden suuren affiniteetin omaavien CYP3A4:n substraattien (esim. verapamiili, diiltatseemi) ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini) kanssa ovat mahdollisia.

Solifenasiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ehkäisytabletit

Solifenasiinisuksinaatin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

Varfariini

Solifenasiinisuksinaatti ei ole muuttanut R-varfariinin eikä S-varfariinin farmakokinetiikkaa eikä niiden vaikutusta protrombiiniaikaan.

Digoksiini

Solifenasiinisuksinaatti ei ole osoittanut minkäänlaista vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Solifenasiinisuksinaattihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haittavaikutuksia hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Valmistetta on määrättävä varoen raskaana oleville naisille.

Imetys

Solifenasiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Hiirillä solifenasiini ja/tai sen metaboliitit erittyivät maitoon ja aiheuttivat vastasyntyneille poikasille annosriippuvasen kasvun hidastumisen (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi solifenasiinisuksinaatin käyttöä on vältettävä imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Solifenasiinin mahdollisista vaikutuksista naisten tai miesten hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä dataa. Eläinkokeissa ei ole nähty viitteitä suorista, hedelmällisyyteen kohdistuvista haitallisista vaikutuksista (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Varotoimenpiteenä on suositeltava välttää solifenasiinisuksinaatin määräämistä potilaille, jotka suunnittelevat mahdollista raskautta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska solifenasiini muiden antikolinergisten aineiden tavoin voi aiheuttaa näön hämärtymistä, sekä harvemmin uneliaisuutta ja väsymystä (ks. kohta 4.8), ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Solifenasiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi solifenasiinisuksinaatti saattaa aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka (yleensä) ovat lieviä tai kohtalaisia. Antikolinergisten haittavaikutusten esiintymistiheys on annosriippuvainen.

Solifenasiinisuksinaatin käytön yhteydessä useimmin ilmoitettu haittavaikutus on ollut suun kuivuminen. Tutkimuksessa sitä esiintyi 11 %:lla potilaista, jotka saivat 5 mg kerran päivässä, 22 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg kerran päivässä, ja 4 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Suun kuivuminen oli yleensä lievä ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat solifenasiinisuksinaattia, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

Haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Infektiot			Virtsatieinfektiot, kystiitti			
Immuunijärjestelmä						Anafylaktiset reaktiot*

Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Vähentynyt ruokahalu*, hyperkalemia*
Psyykkiset häiriöt					Hallusinaatio*, sekavuus*	Delirium*
Hermosto			Uneliaisuus, makuhäiriöt	Heitehii-maus*, päänsärky*		
Silmät		Näön hämärtyminen	Silmien kuivuminen			Glaukooma*
Sydän						<i>Torsades de Pointes</i> *, pidentynyt QT-aika EKG:ssa*, eteisvärinä*, sydämentykytys*, takykardia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuminen	Ummetus, pahoinvointi, ruuansulatushäiriöt, vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluktiauti, kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio, ulosteen pakkautuminen peräsuoleen, oksentelu*		Suolen tukkeuma*, vatsavaivat*
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö*, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*
Iho ja ihonalainen kudos			Ihon kuivuminen	Kutina*, ihottuma*	Monimuotoinen punavihoittuma*, urtikaria*, angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihashyökköus*
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaisuusvaikeudet	Virtsaumpi		Munaisuus-toiminnan heikkeneminen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys, perifeerinen turvotus			

* todettu markkinoille tulon jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Solifenasiinisuksinaattiyliannos saattaa aiheuttaa vakavia antikolinergisiä vaikutuksia. Suurin yksittäiselle potilaalle vahingossa annettu solifenasiinisuksinaattiannos oli 280 mg annettuna viiden tunnin aikana. Tästä aiheutui mielentilamuutoksia, jotka eivät vaatineet sairaalahoitoa.

Hoito

Solifenasiinisuksinaatin yliannostustapauksessa potilaalle on annettava lääkettä. Vatsahuuhtelusta on hyötyä, jos se tehdään tunnin kuluessa, mutta potilasta ei tule oksennuttaa.

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, yliannostusoireita voidaan hoitaa seuraavasti:

- Vaikeat sentraaliset antikolinergiset vaikutukset, kuten hallusinaatiot tai voimakas kiihottuneisuus, hoidetaan fysostigmiinilla tai karbakolilla.
- Kouristukset tai voimakas kiihottuneisuus hoidetaan bentsodiatsepiineilla.
- Hengitysvajaus hoidetaan avustamalla hengitystä.
- Takykardia hoidetaan beetasalpaajalla.
- Virtsaumpi hoidetaan katetroimalla.
- Mydriasi hoidetaan pilokarpiinisilmätipoilla ja/tai siirtämällä potilas pimeään huoneeseen.

Kuten muidenkin muskariinireseptoriantagonistien kohdalla, yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaisiin, joiden QT-aika on pidentynyt (esim. hypokaleemiaa ja bradykardiaa sairastavat ja QT-väliä pidentäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät potilaat) tai joilla on aiemmin todettu, merkittävä sydänsairaus (sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet; tiheytyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet
ATC-koodi: G04BD08

Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonist.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M₃-alatyppi. Farmakologiset tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* ovat osoittaneet, että solifenasiini on muskariini-M₃-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiinin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonist, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Solifenasiinisuksinaatin käyttöä annostasolla 5 mg ja 10 mg on tutkittu useissa kaksoissokkoutetuissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa miehillä ja naisilla, joilla oli yliaktiivinen rakko.

Kuten alla olevasta taulukosta nähdään, sekä 5 mg:n että 10 mg:n solifenasiinisuksinaattinoksilla saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa päätemuuttujissa lumelääkkeeseen verrattuna. Valmisteen teho alkoi viikon sisällä hoidon aloittamisesta, ja se stabilisoitui 12 viikon aikana. Avoimessa pitkäaikaistutkimuksessa osoitettiin, että valmisteen teho pysyi samana vähintään 12 kuukauden ajan. 12 viikon hoidon jälkeen oireet olivat hävinneet noin 50 %:lla potilaista, joilla oli ollut inkontinenssi ennen hoidon aloittamista, ja lisäksi 35 %:lla potilaista virtsaamistiheys väheni alle 8 virtsaamiskertaan päivässä. Yliaktiivisen rakon oireiden hoito myös vaikutti myönteisesti useisiin elämänlaadun mittareihin, kuten koettuun yleiseen terveydentilaan, inkontinenssin vaikutukseen, roolirajoitukseen, fyysisiin ja sosiaalisiin rajoituksiin, tunnetiloihin, oireiden vaikeusasteeseen, vaikeusasteiden mittareihin ja uneen/energiatasoon.

Tulokset (yhdistetyt tiedot) neljästä kontrolloidusta vaiheen 3 tutkimuksesta, joissa hoito kesti 12 viikkoa

	Lumelääke	Solifenasiini- suksinaatti: 5 mg kerran vrk:ssa	Solifenasiini- suksinaatti: 10 mg kerran vrk:ssa	Tolterodiini: 2 mg kahdesti vrk:ssa
Virtsaamiskertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,4	2,3	2,7	1,9
Muutos (%) lähtötasosta	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,004
Virtsapakkokertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	2,0	2,9	3,4	2,1
Muutos (%) lähtötasosta	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,031
Inkontinenssikertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,1	1,5	1,8	1,1
Muutos (%) lähtötasosta	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,009
Nokturiakertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,4	0,6	0,6	0,5
Muutos (%) lähtötasosta	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-arvo*		0,025	< 0,001	0,199
Virtsan määrä/virtsaamiskerta				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Muutos (%) lähtötasosta	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250

p-arvo*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Käytettyjen siteiden määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,8	1,3	1,3	1,0
Muutos (%) lähtötasosta	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,010

Huom.: Neljässä tutkimuksessa käytettiin 10 mg:n solifenasiinisuksinaattiannosta sekä lumelääkettä. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös 5 mg:n solifenasiinisuksinaattiannosta ja yhdessä tutkimuksessa annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti päivässä. Kaikissa tutkimuksissa ei arvioitu kaikkia parametrejä ja hoitoryhmiä. Siksi esitetyissä potilasmäärissä voi olla eroja parametrien ja hoitoryhmien välillä.

* p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Solifenacin ratiopharm -tablettien oton jälkeen solifenasiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 3–8 tunnissa. T_{max} ei riipu annoksesta. C_{max} ja AUC-arvo suurenevat suhteessa annokseen, kun annos on välillä 5–40 mg. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Ruuan nauttiminen ei vaikuta solifenasiinin C_{max} -arvoon eikä AUC-arvoon.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen solifenasiinin näennäinen jakaantumistilavuus on noin 600 l. Solifenasiini sitoutuu suuressa määrin (noin 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Solifenasiini metaboloituu pääasiassa maksassa erityisesti sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta. On myös vaihtoehtoisia metaboliareittejä, jotka saattavat osallistua solifenasiinin metaboliaan. Solifenasiinin systeeminen puhdistuma on noin 9,5 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika 45–68 tuntia. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen plasmassa on todettu solifenasiinin lisäksi yksi farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (4R-hydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (N-glukuronidi-, N-oksidi- ja 4R-hydroksi-N-oksidi-metaboliitit).

Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 10 mg ^{14}C -merkittyä solifenasiinia, noin 70 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 23 % ulosteesta 26 vuorokauden aikana. Noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa, 18 % N-oksidi-metaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidi-metaboliittina ja 8 % 4R-hydroksimetaboliittina (aktiivinen metaboliitti).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokineetiikka on lineaarinen terapeutisella annosalueella.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. Iäkkäillä henkilöillä suoritetut tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus solifenasiinille (AUC-arvo) solifenasiinisuksinaatin annon jälkeen (5 mg ja 10 mg kerran päivässä) oli samankaltainen terveillä ikäihmisillä (65–80-vuotiailla) ja terveillä nuoremmilla potilailla (alle 55-vuotiailla). Iäkkäillä potilailla keskimääräinen imeytymisnopeus (t_{max}) oli hieman hitaampi ja terminaalinen puoliintumisaika noin 20 % pidempi kuin nuoremmilla. Näiden vähäisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä.

Solifenasiinin farmakokineetiikkaa ei ole vahvistettu lapsilla tai nuorilla.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Rotu ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Solifenasiinin AUC-arvo ja C_{\max} eivät olleet merkitsevästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, verrattuna terveisiin vapaaehtoisin koehenkilöihin. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinia- C_{\max} oli merkitsevästi suurempi kuin verrokeilla (C_{\max} noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja $t_{1/2}$ yli 60 % suurempi). Kreatiniinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä suhde.

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa saavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), C_{\max} ei muutu, AUC-arvo suurenee 60 %:lla ja $t_{1/2}$ kaksinkertaistuu. Solifenasiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvan altistuksen toksisuutta koskevista tutkimuksista, lisääntymistä sekä alkion/sikiön kehitystä koskevista tutkimuksista ja geenitoksisuus- sekä karsinogeenisuustutkimuksista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittävissä tutkimuksissa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi – annoksesta riippuen – elonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä kliinisesti merkitsevällä tavalla. Annoksesta riippuvaa lisääntynyttä kuolleisuutta – ilman edeltäviä kliinisiä merkkejä – todettiin nuorilla hiirillä, joita hoidettiin 10. tai 21. päivästä syntymän jälkeen käyttäen annoksia, joilla saavutettiin farmakologinen teho. Molemmissa ryhmissä kuolleisuus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Nuorilla hiirillä, joita hoidettiin postnataalisesti 10. päivästä alkaen, lääkeainealtistus plasmassa oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Päivästä 21 lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin aikuisilla hiirillä. Nuorten hiirten lisääntyneen kuolleisuuden aiheuttamaa merkitystä kliiniselle käytölle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

povidoni

krospovidoni

laktoosi

vedetön, kolloidinen piidioksidi

magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E 1203)

titaanidioksidi (E 171)

makrogoli (polyetyleeniglykoli 3350)

talkki (E 553b)

5 mg:n tablettien kalvopäällysteessä lisäksi väriaineena:
Keltainen rautaoksidi (E 172)

10 mg:n tablettien kalvopäällysteessä lisäksi väriaineina:
Karmiini (E 120)
punainen rautaoksidi (E 172)
keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 mg:n tabletit:

PVC/Aclar/PVDC/PVC-alumiiniläpipainopakkaukset: 2 vuotta

OPA/Al/PVC-alumiiniläpipainopakkaukset: 18 kuukautta.

HDPE-tablettipurkit, joissa happea sitova säiliö: 2 vuotta

HDPE-tablettipurkit, joissa silikageelisäiliö kuivatusaineena: 18 kuukautta

10 mg:n tabletit:

Läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

HDPE-tablettipurkit: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkit

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Solifenacin ratiopharm -tabletteja on saatavana

- OPA/Al/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa
- PVC/Aclar/PVDC/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa
- valkoisissa HDPE-tablettipurkeissa, joissa on silikageeliä kuivatusaineena sisältävä lapsiturvallinen suljin
- valkoisissa HDPE-tablettipurkeissa, joissa on happea sitovan säiliön sisältävä lapsiturvallinen suljin

Pakkauskoot

Läpipainopakkaukset: 3, 5, 10, 20, 30, 30x1, 50, 60, 90, 100 ja 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Tablettipurkit: 30, 100 ja 200 (2x100) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 34547
10 mg: 34548

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. maaliskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2019