

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin Accord 5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Solifenacin Accord 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 3,8 mg solifenasiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 7,5 mg solifenasiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 105,5 mg / 100,5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Solifenacin Accord 5 mg kalvopäällysteinen tabletti: vaaleankeltainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 7,1 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EG” ja toisella puolella ”1”.

Solifenacin Accord 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: vaaleanpunainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 7,1 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EG” ja toisella puolella ”2”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Solifenacin Accord on tarkoitettu yliaktiivisesta virtsarakosta johtuvan pakkoinkontinenssin ja/tai tihentyneen virtsaamistarpeen ja virtsapakon oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, iäkkäät mukaan lukien

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

Erityisryhmät:

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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), tulee hoitaa varoen, ja maksimiannos on 5 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Potentit CYP4503A4 -estäjät

Solifenacin Accord -valmisteen enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin muita potentteja CYP3A4-estäjiä, esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, itrakonatsoli (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Solifenacin Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Siksi Solifenacin Accord -valmistetta ei pidä käyttää lasten ja nuorten hoitoon.

Antotapa

Solifenacin Accord otetaan suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kanssa. Lääke voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Solifenasiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on virtsaumppi, vaikea gastrointestinaalinen sairaus (mukaan lukien toksinen megakoolon), myasthenia gravis tai ahdaskulmaglaukooma tai joilla näiden tilojen riski on kohonnut.
- Hemodialyysipotilaat (ks. kohta 5.2)
- Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 5.2)
- Samanaikainen potentin CYP3A4-estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muut tihentyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydänvika tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen Solifenacin Accord -hoidon aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Solifenacin Accord -valmistetta tulee käyttää 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), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg
- kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, ks. kohdat 4.2 ja 5.2), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg
- samanaikainen potentin CYP3A4-estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö (ks. kohta 4.2 ja 4.5)
- hiatushernia/gastroesofagiaalinen 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 sekä hypokalemia.

Turvallisuutta ja tehokkuutta 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 pidä käyttää tätä lääkettä.

Joillakin solifenasiinisuksinaattia käyttäneillä potilailla on todettu angioedeemaa ja siihen liittyvää hengitysteiden ahtautumista. Jos angioedeemaa ilmenee, solifenasiinisuksinaatin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Joillakin solifenasiinisuksinaattia saaneilla potilailla on todettu anafylaktinen reaktio. Anafylaktisia reaktioita saavilla potilailla solifenasiinisuksinaatin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Solifenacin Accord -valmisteen 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 Accord -hoidon lopettamisen jälkeen tulee pitää 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 vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaan

Muiden lääkeaineiden vaikutukset solifenasiinin farmakokinetiikkaan

Solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta Potentin CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin (200 mg/vrk) samanaikainen käyttö kaksinkertaisti solifenasiinin AUC-arvon. Annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia 400 mg/vrk solifenasiinin AUC-arvo kolminkertaistui. Siksi Solifenacin Accord -valmisteen enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksina muita potentteja CYP3A4-estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, itrakonatsoli) (ks. kohta 4.2).

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

Entsyymi-induktion vaikutuksia solifenasiinin farmakokinetiikkaan ja sen metaboliitteihin eikä myöskään suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien vaikutusta solifenasiinin käytön yhteydessä ole tutkittu Koska solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta, farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien (esim.

verapamiili, diltiatseemi) ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini) kanssa ovat mahdollisia.

Solifenasiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ehkäisytabletit

Solifenasiinin käytön yhteydessä solifenasiinin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

Varfariini

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

Digoksiini

Solifenasiini ei vaikuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria haittavaikutuksia hedelmällisyyteen, alkion/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Valmistetta tulee määrätä varoen raskaana oleville naisille.

Imetys

Solifenasiinin erittymisestä ihmisen maitoon ei ole tietoa. Hiirillä solifenasiini ja/tai sen metaboliitit erittyivät maitoon ja aiheuttivat vastasyntyneille poikasille annoksesta riippuvaisesti kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3). Siksi Solifenacin Accord -valmisteen käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Solifenacin Accord -valmisteen käytön yhteydessä useimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. 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 lumevalmistetta. Suun kuivuminen oli yleensä lievää ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat solifenasiinia, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

Haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Virtsatieinfektio Kystiitti			
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Vähentynyt ruokahalu* Hyperkalemia*
Psyykkiset häiriöt					Hallusinaatiot* Sekavuus*	Delirium*
Hermosto			Uneliaisuus Makuhäiriöt	Heitehuimaus* Päänsärky*		
Silmät		Näön hämärtyminen	Silmien kuivuminen			Glaukooma*
Sydän						Torsade de Pointes* Pidentynyt QT-aika EKG:ssä* Eteisvärinä* Sydämentykytys* Takykardia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ummetus Pahoinvointi Dyspepsia Vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluksitauti Kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio Ulosteen pakkautuminen peräsuolen oksentelu*		Suolen tukkeuma* Vatsavaivat*
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö* Poikkeavat maksan

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
						toimintakokosten tulokset*
Iho ja ihonalainen kudos			Ihon kuivuminen	Kutina*, ihottuma*	Monimuotoinen punavihottuma* Urtikaria* Angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihashäikköus*
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsamisvaikeudet	Virtsapipi		Munuaistoinnin heikkeneminen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Uupumus Perifeerinen turvotus			

* todettu markkinoille tulon jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

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

Hoito

Solifenasiinisukinaatin 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 muskariinireseptorien antagonistien kohdalla, yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaisiin, joilla QT-aika on pidentynyt (esim. hypokalemiaa ja bradykardiaa sairastavat ja QT-väliä pidentäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät) ja joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsaelinten sairauksien lääkkeet; tihentyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04B D08.

Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonistisi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M3-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiiniin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonistisi, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Kuten alla olevasta taulukosta nähdään, sekä 5 mg että 10 mg annoksilla solifenasiinia saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa lopputapahtumissa lumevalmisteeseen verrattuna. Valmisteen teho alkoi viikon sisällä hoidon aloittamisesta, ja 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, roolirajoituksiin, fyysisiin ja sosiaalisiin rajoituksiin, tunnetiloihin, oireiden vaikeusasteeseen, vaikeusasteiden mittareihin ja uneen/energisytyteen.

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

	Lumevalmiste	Solifenasiini suksinaatti 5 mg kerran	Solifenasiini suksinaatti 10 mg	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
--	--------------	---------------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------

		päivässä	kerran päivässä	
Virtsamiskertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,4 (12 %)	2,3 (19 %)	2,7 (23 %)	1,9 (16 %)
muutos (%) lähtötasosta	1 138	552	1 158	250
n		< 0,001	< 0,001	0,004
p-arvo*				
Virtsapakkokertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	2,0 (32 %)	2,9 (49 %)	3,4 (55 %)	2,1 (39 %)
muutos (%) lähtötasosta	1 124	548	1 151	250
n		< 0,001	< 0,001	0,031
p-arvo*				
Inkontinenssikertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,1 (38%)	1,5 (58 %)	1,8 (62 %)	1,1 (48%)
muutos (%) lähtötasosta	781	314	778	157
n		< 0,001	< 0,001	0,009
p-arvo*				
Nokturiakertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,4 (22%)	0,6 (30 %)	0,6 (33%)	0,5 (26 %)
muutos (%) lähtötasosta	1005	494	1 035	232
n		0,025	< 0,001	0,199
p-arvo*				
Virtsan määrä				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	9 ml (5 %)	32 ml (21 %)	43 ml (26 %)	24 ml (16 %)
muutos (%) lähtötasosta	1 135	552	1 156	250
n		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p-arvo*				
Käytettyjen siteiden määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,8 (27 %)	1,3 (46 %)	1,3 (48 %)	1,0 (37 %)
muutos (%) lähtötasosta	238	236	242	250
n		< 0,001	< 0,001	0,010
p-arvo*				

Huomautus: Neljässä avaintutkimuksessa käytettiin solifenasiinisuksinaatin 10 mg:n annosta sekä lumevalmistetta. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös solifenasiinisuksinaatin 5 mg:n annosta ja yhdessä tutkimuksessa annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti päivässä.

Kaikissa tutkimuksissa ei arvioitu kaikkia parametreja ja hoitoryhmiä. Siksi esitetyissä potilasmäärissä voi olla eroja parametrien ja hoitoryhmien välillä.

* P-arvo lumevalmisteeseen verrattuna

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Solifenasiinin oton jälkeen solifenasiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{\max}) saavutetaan 3–8 tunnissa. T_{\max} ei riipu annoksesta. C_{\max} ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen, kun annos on 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 ilmeinen 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 (4Rhydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (N-glukuronidi-, N-oksidi- ja 4R-hydroksi-N-oksidimetaboliitit).

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-oksidimetaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidimetaboliittina ja 8 % 4R-hydroksimetaboliittina (aktiivinen metaboliitti).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. Vanhuksilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus solifenasiinille (AUC-arvo) solifenasiinisuksinaatin annon jälkeen (5 mg ja 10 mg kerran päivässä) oli samankaltainen terveillä vanhuksilla (65–80-vuotiailla) ja terveillä nuoremmilla potilailla (alle 55-vuotiailla). Keskimääräinen imeytymisnopeus (t_{\max}) oli vanhuksilla hieman hitaampi ja terminaalinen puoliintumisaika noin 20 % pidempi. Näiden vähäisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä. Solifenasiinin farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu lasten ja nuorten hoidossa.

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, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinialtistus 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 hemodialyysihoidon 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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, hedelmällisyyttä, alkion/sikiön kehitystä, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittävässä tutkimuksessa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi annosriippuvaisesti eloonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä merkittävästi.

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, plasman lääkeainealtistus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Päivästä 21 lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin aikuisilla hiirillä. Nuorten hiirten lisääntyneen kuolleisuuden aiheuttamia kliinisiä seuraamuksia ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hypromelloosi (3 cps) (E464)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (5 cps) (E464)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 6000 (E1521)

Keltainen rautaoksidi (E172) (5 mg tabletti)

Punainen rautaoksidi (E172) (10 mg tabletti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tabletit on pakattu PVC/PVdC/-alumiini-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ja 200 tabletit läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 33698

MT nr: 33699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.04.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.09.2018