

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 pakkoinkontinenssin ja/tai tihentyneen 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.

Pediatriset 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 tihentyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydänvika tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen solifenasiinisuksinaattihoidon 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 glukooosi-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, diltiatseemi) ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini) kanssa ovat mahdollisia.

Solifenasiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ehkäisytabletit

Solifenasiinisuksinaatin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/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 annosriippuvaisen 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 lievää 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					Hallusinaatiot*, sekavuus*	Delirium*
Hermosto			Uneliaisuus, makuhäiriöt	Heitehuidaus*, 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, ruoansulatushäiriöt, 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 kudος			Ihon kuivuminen	Kutina*, ihottuma*	Monimuotoinen punavihoittuma*, urtikaria*, angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihashyökköus*
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaamisvaikeudet	Virtsaumpi		Munuaistoiminnan 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 tutkimuskeskusten 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

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 lääkehiiltä. 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 hallusinaatio 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. hypokalemiaa 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; tihentyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet
ATC-koodi: G04BD08

Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonisti.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M3-alatyyppeä. Farmakologiset

tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* ovat osoittaneet, että solifenasiini on muskariini-M₃-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiinin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonistiksi, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviiniin.

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 solifenasiinisuksinaattiannoksilla saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa pääteemuuttujissa 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, roolirajoituksiin, 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	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml

lähtötasosta				
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 Farmakokinetiikka

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-metaboliittit).

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

Farmakokinetiikka 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 farmakokinetiikkaa 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) 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 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 – eloonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä kliinisesti merkitsevällä tavalla. Annoksesta riippuvaa lisääntyntä 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 pakkauskoko (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

8.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solifenacin ratiopharm 5 mg filmdragerade tabletter
Solifenacin ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Solifenacin ratiopharm 5 mg filmdragerad tablett: en tablett innehåller 5 mg solifenacinsuccinat, vilket motsvarar 3,8 mg solifenacin.

Solifenacin ratiopharm 10 mg filmdragerad tablett: en tablett innehåller 10 mg solifenacinsuccinat, vilket motsvarar 7,5 mg solifenacin.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 78,0 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Solifenacin ratiopharm 5 mg är en ljusgul till gul, rund, konvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8 mm, präglad med "S5" på ena sidan av tabletten och slät på den andra sidan av tabletten.

Solifenacin ratiopharm 10 mg är en ljusrosa till rosa, rund, konvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8 mm, präglad med "S10" på ena sidan av tabletten och slät på den andra sidan av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av trängningsinkontinens (urge-inkontinens) och/eller ökad urineringsfrekvens och urinträngningar som kan förekomma hos patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre

Rekommenderad dosering är 5 mg solifenacinsuccinat en gång dagligen. Doseringen kan vid behov ökas till 10 mg solifenacinsuccinat en gång dagligen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av solifenacin hos barn har ännu inte fastställts. Därför bör solifenacinsuccinat inte användas till barn.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) ska behandlas med försiktighet och dosen får inte överskrida 5 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9) ska behandlas med försiktighet och ges endast 5 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Kraftiga hämmare av cytokrom P450 3A4

Maximal dos av solifenacinsuccinat bör begränsas till 5 mg vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga hämmare av CYP3A4, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

Solifenacin ratiopharm ska tas peroralt och ska sväljas hela med vatten. Tabletterna kan tas oberoende av föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med urinretention, allvarlig mag-tarmsjukdom (inbegripet toxisk megakolon), *myastenia gravis* eller med glaukom med trång kammarvinkel och för patienter med ökad risk för dessa tillstånd.

Patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2)

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion och som behandlas med en kraftig hämmare av CYP3A4, t.ex. ketokonazol (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Andra orsaker till frekvent urinering (hjärtsvikt eller njursjukdom) ska uteslutas innan behandling påbörjas med solifenacinsuccinat. Om urinvägsinfektion förekommer ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Solifenacin ratiopharm ska användas med försiktighet till patienter med:

- kliniskt betydelsefull blåsobstruktion med risk för urinretention
- gastrointestinala obstruktiva tillstånd
- risk för nedsatt gastrointestinal motilitet
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min; se avsnitt 4.2 och 5.2). Dosen bör inte överskrida 5 mg för dessa patienter.
- måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9; se avsnitt 4.2 och 5.2). Dosen bör inte överskrida 5 mg för dessa patienter.
- samtidig behandling med en kraftig hämmare av CYP3A4, t.ex. ketokonazol (se avsnitt 4.2 och 4.5).
- hiatus hernia/gastroesofageal reflux och/eller patienter som samtidigt tar läkemedel som kan orsaka eller förvärra esofagit (exempelvis bisfosfonater)
- autonom neuropati

QT-förlängning och Torsade de Pointes har observerats hos patienter med förekommande riskfaktorer såsom tidigare långt QT-syndrom och hypokalemi.

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos patienter med neurogen orsak till överaktiv blåsa.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Angioödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos några patienter som behandlas med solifenacinsuccinat. Om angioödem skulle uppkomma, bör solifenacinsuccinatbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

Anafylaktisk reaktion har rapporterats hos några patienter som behandlats med solifenacinsuccinat. Hos patienter som utvecklar anafylaktiska reaktioner ska solifenacinsuccinatbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

Full effekt av solifenacinsuccinat kan avgöras tidigast efter 4 veckors behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakologiska interaktioner

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antikolinerga egenskaper kan resultera i en ökning av terapeutisk effekt och fler biverkningar. Det ska gå ca en vecka efter det att Solifenacin ratiopharm-behandlingen avslutats innan en annan antikolinerg behandling påbörjas. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan försvagas vid samtidig administrering av kolinerga receptoragonister.

Solifenacin kan reducera effekten av läkemedel som stimulerar den gastrointestinala motiliteten, t.ex. metoklopramid och cisaprid.

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro-studier har visat att solifenacin inte hämmar CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 från humana levermikrosomer vid terapeutiska koncentrationer. Det är därför osannolikt att solifenacin påverkar clearance för läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymmer.

Andra läkemedels effekter på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), som är en kraftig hämmare av CYP3A4, resulterade i en fördubbling av solifenacins AUC, medan ketokonazol i en dos på 400 mg/dag resulterade i en tredubbel ökning. Därför ska maximal dos av Solifenacin ratiopharm begränsas till 5 mg vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med solifenacin och en kraftig hämmare av CYP3A4 är kontraindicerad till patienter med svår njurinsufficiens eller måttlig leverinsufficiens.

Effekterna av enzyminduktion på farmakokinetiken av solifenacin och dess metaboliter har inte studerats, inte heller effekten på solifenacin av CYP3A4-substrat med högre affinitet. Eftersom solifenacin metaboliseras av CYP3A4 är farmakokinetiska interaktioner möjliga med andra CYP3A4-substrat med högre affinitet (t.ex. verapamil, diltiazem) och CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

Solifenacins effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Perorala antikonceptionsmedel

Efter administrering av solifenacinsuccinat har det inte påvisats någon farmakokinetisk interaktion mellan solifenacin och perorala antikonceptionsmedel av kombinationstyp (etinylöstradiol/levonorgestrel).

Warfarin

Administrering av solifenacinsuccinat ändrade inte *R*-warfarins eller *S*-warfarins farmakokinetik eller deras effekt på protrombintiden.

Digoxin

Administrering av solifenacinsuccinat visade inte någon effekt på digoxins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från kvinnor som blivit gravida under tiden de tagit solifenacinsuccinat. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter på fertilitet, embryo- eller fosterutveckling eller

förlossning (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det finns inga tillgängliga data beträffande utsöndring av solifenacin i modersmjölk hos människor. Hos möss utsöndrades solifenacin och/eller dess metaboliter i mjölken och orsakade en dosberoende lägre viktökning än normalt hos nyfödda möss (se avsnitt 5.3). Solifenacinsuccinat bör därför undvikas vid amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data beträffande solifenacins eventuella effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Inga skadliga effekter på fertilitet observerades vid djurstudier (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Som ett försiktighetsmått bör därför användning av solifenacinsuccinat undvikas hos personer som planerar att bli gravida.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Solifenacin kan, liksom övriga antikolinergika, ge upphov till dimsyn och, mindre vanligt, till sömnhet och trötthet (se avsnitt 4.8). Förmågan att köra bil och använda maskiner kan därför påverkas negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Till följd av den farmakologiska effekten av solifenacin, kan solifenacinsuccinat ge upphov till antikolinerga biverkningar, (vanligtvis) av lätt eller måttlig grad. Frekvensen av antikolinerga biverkningar är dosrelaterad.

Den vanligaste rapporterade biverkningen är muntorrhet, som förekom hos 11 % av patienter behandlade med 5 mg solifenacin en gång dagligen, hos 22 % av patienterna behandlade med 10 mg en gång dagligen och hos 4 % av patienterna behandlade med placebo. Graden av muntorrhet var vanligtvis lätt och ledde endast i undantagsfall till att behandlingen avbröts. Generellt är compliance mycket hög (ca 99 %) och ca 90 % av patienterna som ingick i de kliniska studierna med solifenacinsuccinat genomförde hela perioden på 12 veckor.

Tabell över biverkningar

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Cystit			
Immunsystemet						Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition						Nedsatt aptit* Hyperkalemi*
Psykiska störningar					Hallucinationer* Förvirrings-tillstånd*	Delirium*
Centrala och perifera nervsystemet			Somnolens Ändrad smak-uppfattning	Yrsel* Huvudvärk*		
Ögon		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*

Hjärtat						Torsade de Pointes*, EKG QT-förlängning* Förmaksflimmer* Palpitationer* Takykardi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Nasal torrhet			Dysfoni*
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning Illamående Dyspepsi Buksmärtor	Gastroesofageal reflux Torr hals	Kolonobstruktion Fekal impaktion Kräkningar*		Ileus* Magbesvär*
Lever och gallvägar						Lever sjukdom* Onormala leverfunktionsprover*
Hud och subkutan vävnad			Torr hud	Pruritus* Hudutslag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliativ dermatit*
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Muskelsvaghet*
Njurar och urinvägar			Miktions-svårigheter	Urinretention		Nedsatt njurfunktion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Trötthet Perifert ödem			

* reaktionen har observerats efter marknadsintroduktionen

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser med solifenacinsuccinat kan ge allvarliga antikolinerga effekter. Den högsta dos solifenacinsuccinat som givits till en enskild patient är 280 mg under en femtimmarsperiod. Detta gav förändrad mental status som dock inte krävde sjukhusinläggning.

Behandling

I fall av överdosering med solifenacinsuccinat ska patienten behandlas med aktivt kol. Ventrikelsköljning är tillämpligt om den görs inom 1 timme, men kräkning bör inte framkallas.

Liksom med övriga antikolinerga medel kan symtom behandlas på följande sätt:

- Allvarlig central antikolinerg verkan som hallucinationer eller uttalad excitation behandlas med fysostigmin eller karbakol.
- Kramper eller uttalad excitation behandlas med benzodiazepiner.
- Respirationsinsufficiens behandlas med konstgjord andning.
- Takykardi behandlas med betablockerare.
- Urinretention behandlas med kateterisering.
- Mydriasis behandlas med pilokarpin ögondroppar och/eller placering av patienten i ett mörkt rum.

Liksom med övriga antimuskarina medel ska vid överdosering speciell uppmärksamhet ägnas åt patienter med känd risk för QT-förlängning (dvs. hypokalemi, bradykardi och samtidig administration av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet) och åt patienter med relevanta redan existerande hjärtsjukdomar (dvs. myokardischemi, arytmi, kronisk hjärtinsufficiens).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska spasmolytika; läkemedel vid urinträngning och urininkontinens
ATC kod: G04BD08

Verkningsmekanism

Solifenacin är en kompetitiv, specifik, kolinerig receptorantagonist.

Urinblåsan är innerverad av parasympatiska kolineriga nerver. Acetylkolin drar samman den glatta detrusormuskulaturen genom att binda till muskarina receptorer, framförallt till M3-subtypen. Farmakologiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att solifenacin är en kompetitiv hämmare av muskarina receptorer av M3-subtyp. Dessutom har solifenacin visat sig vara en specifik antagonist för muskarina receptorer genom att visa låg eller ingen affinitet för olika andra testade receptorer och jonkanaler.

Farmakodynamisk effekt

Behandling med solifenacinsuccinat 5 mg och 10 mg en gång dagligen har undersökts i flera dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier hos kvinnor och män med överaktiv blåsa.

Som visas i nedanstående tabell ger både doser på 5 mg och 10 mg solifenacinsuccinat statistiskt signifikanta förbättringar av primära och sekundära resultatmått jämfört med placebo. Effekten ses inom en veckas behandling och stabiliseras under de följande 12 veckorna. En öppen långtidsstudie visar att effekten kvarstår under minst 12 månaders behandling. Efter 12 veckors behandling var ca 50 % av de patienter som före behandlingen led av inkontinens fria från inkontinensepisoder, och 35 % av patienterna uppnådde en urineringsfrekvens på mindre än 8 urineringar/dag. Behandling av symtomen vid överaktiv blåsa förbättrade även olika mått på livskvalitet (allmän hälsouppfattning, inverkan av inkontinens, fysiska, sociala, och känslomässiga begränsningar, symtomens svårighetsgrad, sömn/energi).

Resultat (poolade data) från 4 kontrollerade fas 3 studier med 12 veckors behandlingsduration

	Placebo	Solifenacin-succinat 5 mg en gång dagligen	Solifenacin-succinat 10 mg en gång dagligen	Tolterodin 2 mg två gånger dagligen
Antal urineringar/24 timmar				

Genomsnittlig vid baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% ändring från baseline	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,004
Antal urge-episoder/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Genomsnittlig reduktion från baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
% ändring från baseline	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,031
Antal inkontinensepisoder/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
% ändring från baseline	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-värde*		<0,001	<0,001	0,009
Antal episoder av nokturi/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
% ändring från baseline	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-värde*		0,025	<0,001	0,199
Uttömningsmängd/urinering				
Genomsnittlig vid baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Genomsnittlig ökning från baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% ändring från baseline	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-värde*		<0,001	<0,001	<0,001
Antal bindor/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
% ändring från baseline	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,010

Observera: I 4 av de utvalda studierna användes solifenacinsuccinat 10 mg och placebo. I 2 av de 4 studierna användes även solifenacinsuccinat 5 mg och en av studierna inkluderade tolterodin 2 mg två gånger dagligen.

Alla parametrar och behandlingsgrupper har inte värderats för de enskilda studierna. Därför kan antalet patienter avvika per parameter och behandlingsgrupp.

*p-värde för den parvisa jämförelsen med placebo

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oralt intag av Solifenacin ratiopharm tabletter uppnås maximal solifenacinkoncentration i plasma (C_{max}) efter 3-8 timmar. t_{max} är oberoende av dosen. C_{max} och yta under kurvan (AUC) ökar proportionellt med dosen från 5 mg till 40 mg. Den absoluta biotillgängligheten är ca 90 %. C_{max} och AUC-värden påverkas inte av födointag.

Distribution

Solifenacins skenbara distributionsvolym är 600 liter efter intravenös administrering. En stor del av solifenacin (ca 98 %) är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen α_1 -surt glykoprotein.

Metabolism

Solifenacin metaboliseras huvudsakligen i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det finns dock alternativa metabolismvägar som kan bidra till solifenacins metabolism. Systemisk clearance ligger runt 9,5 l/timme och solifenacins terminala halveringstid är 45-68 timmar. Efter oral administrering har utöver solifenacin en farmakologiskt aktiv (4*R*-hydroxi solifenacin) och tre inaktiva metaboliter (*N*-glukuronid, *N*-oxid och 4*R*-hydroxi-*N*-oxid av solifenacin) identifierats i plasma.

Eliminering

Efter administrering av 10 mg solifenacin (¹⁴C-märkt) utsöndras ca 70 % av radioaktiviteten i urin och 23 % i feces under 26 dagar. I urinen utsöndras ca 11 % av radioaktiviteten som oförändrad aktiv substans, ca 18 % som *N*-oxid metabolit, 9 % som 4*R*-hydroxi-*N*-oxid metabolit och 8 % som 4*R*-hydroxi metabolit (aktiv metabolit).

Linjäritet/Icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Övriga särskilda populationer

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig med avseende på ålder. Undersökningar hos äldre har visat att exponering för solifenacin, uttryckt som AUC, efter administrering av solifenacinsuccinat (5 mg och 10 mg en gång dagligen) var lika hos friska äldre patienter (mellan 65 och 80 år) och friska yngre patienter (under 55 år). Den genomsnittliga absorptionshastigheten, uttryckt som t_{max} , var lite lägre bland äldre patienter och den terminala halveringstiden var ca 20 % längre hos äldre patienter. Dessa mindre skillnader anses inte vara kliniskt signifikanta.

Solifenacins farmakokinetik har inte studerats hos barn och ungdomar.

Kön

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av kön.

Etnicitet

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av etnicitet.

Nedsatt njurfunktion

Solifenacins AUC och C_{max} hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion skiljer sig inte signifikant från de värden man fann hos friska frivilliga. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var solifenacinexponeringen signifikant högre än i kontrollgruppen med ökning av C_{max} på ca 30 %, AUC mer än 100 % och $t_{1/2}$ mer än 60 %. Ett statistiskt signifikant samband har påvisats mellan kreatininclearance och solifenacininclearance.

Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter som behandlas med hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9) påverkas inte C_{max} , AUC ökar med mer än 60 % och $t_{1/2}$ fördubblas. Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, fertilitet, embryo-/fosterutveckling, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid pre- och postnatala studier av utvecklingen hos möss, orsakade solifenacinbehandling av modern under laktation en dosberoende minskning av överlevnadsfrekvensen efter födelsen, minskad vikt hos ungarna och kliniskt betydelsefull långsammare fysisk utveckling. Dosrelaterad ökad dödlighet utan föregående kliniska tecken förekom hos juvenila möss behandlade från dag 10 eller 21 efter födelse med doser som uppnådde farmakologisk effekt

och båda grupperna hade högre dödlighet jämfört med vuxna möss. Hos juvenila möss behandlade från dag 10 efter födelsen var plasmaexponeringen högre än hos vuxna möss; från dag 21 efter födelsen och framåt, var den systemiska exponeringen jämförbar med vuxna möss. De kliniska implikationerna av den ökade dödligheten hos juvenila möss är inte kända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Krospovidon
Laktos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Makrogol (polyetylen glykol 3350)
Talk (E 553b)

Filmdrageringen av tabletterna på 5 mg innehåller dessutom färgämnet:
Gul järnoxid (E 172)

Filmdrageringen av tabletterna på 10 mg innehåller dessutom färgämnena:
Karminsyra (E 120)
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 mg tabletter:

PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminiumblister: 2 år
OPA/Al/PVC-aluminiumblister: 18 månader
HDPE-burkar med syreabsorbentbehållare: 2 år
HDPE-burkar med kiselgelbehållare: 18 månader

10 mg tabletter:

Blister: 2 år
HDPE-burkar: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Burkar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna levereras i:

- OPA/Al/PVC-aluminiumblister
- PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminiumblister
- vita HDPE-burkar med barnskyddande lock innehållande torkmedelsbehållare med kiselgel
- vita HDPE-burkar med barnskyddande lock innehållande behållare med syreabsorbent

Förpackningsstorlekar

Blister: 3, 5, 10, 20, 30, 30x1, 50, 60, 90, 100 eller 200 filmdragerade tabletter

Burkar: 30, 100 eller 200 (2x100) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 34547

10 mg: 34548

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.3.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.1.2021