

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vesicare 5 mg, kalvopäällysteinen tabletti
Vesicare 10 mg, kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (107,5 mg)


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


Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (102,5 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vesicare 5 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, vaaleankeltainen tabletti, jossa toisella puolella logo  ja merkintä ”150”.

Vesicare 10 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, vaaleanpunainen tabletti, jossa toisella puolella logo  ja merkintä ”151”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vanhuks

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

Pediatriiset potilaat

Vesicare-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vielä varmistettu. Siksi Vesicare-valmistetta ei pidä käyttää lapsille.

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

Potentit CYP4503A4 -estäjät

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Solifenasiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on virtsaumpi, vaikea gastrointestinaalinen sairaus (mukaan lukien toksinen megakoolon), myasthenia gravis tai ahdaskulmaglaukooma tai joilla näiden tilojen riski on kohonnut.

- Vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle yliherkät potilaat.
- 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 Vesicare-hoidon aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Vesicare-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 valmistetta.

Joillakin solifenasiinisuksinaattia käyttäneillä potilailla on todettu angioedeemaa ja siihen liittyvää hengitysteiden

ahtautumista. Jos angioedeemaa ilmenee, solifenasiinisuknaatin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

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

Vesicare-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. Vesicare-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 Vesicare-valmisteen enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin 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 keskivaikkea 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

Vesicare-valmisteen käytön yhteydessä solifenasiinin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

Varfariini

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

Digoksiini

Vesicare ei vaikuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläintutkimuksissa ei ole

havaittu suoria haittavaikutuksia fertiilitettiin, alkion/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Valmistetta tulee määrätä varoen raskaana oleville naisille.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

Yhteenvedo haittavaikutusprofiilista

Solifenasiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi Vesicare saattaa aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka ovat (yleensä) lieviä tai kohtalaisia. Antikolinergisten haittavaikutusten esiintymistiheys on annosriippuvainen. Vesicare-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 plaseboa. 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 Vesicare-valmistetta, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

Taulukkoyhteenvedo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleiset ≥1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10000, < 1/1000	Hyvin harvinaiset < 1/10000	Tunte maton (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						Torsades de Pointes* Pidentynyt QT-aika EKG:ssa* Eteisvärinä* Sydämentykyty s* Takykardia*

MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus	Hyvin yleiset ≥1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10000, < 1/1000	Hyvin harvinaiset < 1/10000	Tunteaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
Ruoansulatus- elimistö	Suun kuivuminen	Ummetus Pahoinvointi Ruoansulatus- häiriöt Vatsakipu	Gastroesofageaa linen refluksitauti Kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio Ulosteen pakkautu- minen peräsuoleen Oksentelu*		Suolen tukkeuma* Vatsavaivat*
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö* Poikkeavat maksan toiminta- kokeiden tulokset*
Iho ja ihonalainen kudos			Ihon kuivuminen	Kutina* Ihottuma*	Monimuotoinen punavihoittuma *, urtikaria* Angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihasheikkous*
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaamis- vaikeudet	Virtsaampi		Munuais- 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-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 hallusinaatiot tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan fysostigmiinilla tai karbakolilla.
- Kouristukset tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan bentsodiatsepiineilla.
- Hengitysvajaus: hoidetaan avustamalla hengitystä.
- Takykardia: hoidetaan beetasalpaajalla.
- Virtsaumpi: hoidetaan katetroimalla.
- Mydriaasi: 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. hypokalemiata 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: Virtsatiespasmolyytit, ATC-koodi: G04B D08.

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 osoittavat, 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

Vesicare-valmisteen 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 Vesicare-valmistetta saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa lopputapahtumissa plaseboon 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

	Plasebo	Vesicare 5 mg kerran päivässä	Vesicare 10 mg kerran päivässä	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
Virsaamiskertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	1,4 (12 %)	2,3 (19 %)	2,7 (23 %)	1,9 (16 %)
n	1138	552	1158	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,004
Virsaapakkokertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	2,0 (32 %)	2,9 (49 %)	3,4 (55 %)	2,1 (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 muutos (%) lähtötasosta	1,1 (38 %)	1,5 (58 %)	1,8 (62 %)	1,1 (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 muutos (%) lähtötasosta	0,4 (22 %)	0,6 (30 %)	0,6 (33 %)	0,5 (26 %)
n	1005	494	1035	232
p-arvo*		0,025	< 0,001	0,199
Virsan määrä				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	9 ml (5 %)	32 ml (21 %)	43 ml (26 %)	24 ml (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 muutos (%) lähtötasosta	0,8 (27 %)	1,3 (46 %)	1,3 (48 %)	1,0 (37 %)
n	238	236	242	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,010

Huom.: Neljässä tutkimuksessa käytettiin Vesicare 10 mg:n annosta sekä plaseboa. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös Vesicare 5 mg:n annosta 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 plaseboon verrattuna

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Vesicare-tablettien 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 (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 lääkaineesta 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 terapeuttisella annosalueella.

Muut erityisryhmät

Ikä

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 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, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinia- $t_{1/2}$ oli merkitsevästi suurempi kuin verrokeilla (C_{\max} noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja $t_{1/2}$ yli 60 % suurempi). Kreatiinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä suhde.

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysihoidossa 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, toistuvaisannostutkimuksista, fertiiliteettiä sekä alkion/sikiön kehitystä koskevista tutkimuksista sekä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittämissä tutkimuksissa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi – annoksesta riippuen – elonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä merkitsevästi. 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

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Makrogoli 8000

Talkki

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172) (Vesicare 5 mg)

Punainen rautaoksidi (E172) (Vesicare 10 mg)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Purkin avaamisen jälkeen tabletteja voidaan säilyttää kuusi kuukautta. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.4 Säilytys

Nämä lääkevalmisteet eivät vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus:

Tabletit on pakattu PVC/Al-läpipainopakkauksiin tai HDPE-purkkeihin, joissa on polypropyleenikansi.

Pakkauskoot/läpipainopakkaus:

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 200 tablettia (kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä).

Pakkauskoot/purkkipakkaus:

100 tablettia (kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
2300 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Vesicare 5 mg: 19192
Vesicare 10 mg: 19193

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.10.2004/15.09.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.08.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vesicare 5 mg filmdragerad tablett
Vesicare 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vesicare 5 mg filmdragerad tablett:
En tablett innehåller 5 mg solifenacinsuccinat, vilket motsvarar 3,8 mg solifenacin.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat (107,5 mg)



Vesicare 10 mg filmdragerad tablett:
En tablett innehåller 10 mg solifenacinsuccinat, vilket motsvarar 7,5 mg solifenacin.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat (102,5 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Varje 5 mg tablett är en rund, ljusgul tablett märkt med  och ”150” på samma sida.
Varje 10 mg tablett är en rund, ljusrosa tablett märkt med  och ”151” på samma sida.

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 en gång dagligen. Doseringen kan vid behov ökas till 10 mg en gång dagligen

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Vesicare hos barn har ännu inte fastställts. Därför bör Vesicare 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 Vesicare bör begränsas till 5 mg vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga hämmare av CYP 3A4, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (se avsnitt 4.5).

Administrering

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

4.3 Kontraindikationer

Solifenacin är kontraindicerat för patienter med urinretention, allvarlig mag-tarmsjukdom (inbegripet toxisk megacolon), myastenia gravis eller med glaukom med trång kammarvinkel och för patienter med ökad risk för dessa tillstånd.

- Patienter som är överkänsliga mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.
- Patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2)
- Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)
- Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion och som behandlas med en kraftig hämmare av CYP 3A4, t.ex. ketokonazol vid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Vesicare 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 \leq 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 CYP3 A4, t.ex. ketokonazol (se 4.2 och 4.5).
- hiatus hernia/gastroesofagal 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, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Angioödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos 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 Vesicare 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 Vesicare-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 CYP 1A1/2, 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 CYP 3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), som är en kraftig hämmare av CYP 3A4, 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 Vesicare begränsas till 5 mg vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga CYP 3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med solifenacin och en kraftig hämmare av CYP 3A4 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 CYP 3A4-substrat med högre affinitet. Eftersom solifenacin metaboliseras av CYP 3A4 är farmakokinetiska interaktioner möjliga med andra CYP 3A4-substrat med högre affinitet (t.ex. verapamil, diltiazem) och CYP 3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

Solifenacins effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Perorala antikonceptionsmedel

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

Warfarin

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

Digoxin

Administrering av Vesicare 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 solifenacin. 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). Vesicare bör därför undvikas vid amning.

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 Vesicare 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 Vesicare 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 Vesicare 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 $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10000$, $< 1/1000$	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 smakuppfattning	Yrsel* Huvudvärk*		
Ögon		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*
Hjärtat						Torsade de Pointes*, EKG QT-förlängning* Förmaksflimmer* Palpitationer* Takykardi*
Andningsvägar,			Nasal torrhet			Dysfoni*

bröstkorg och mediastinum						
Magtarm-kanalen	Muntorrhet	Obstipation Illamående Dyspepsi Buksmärta	Gastroesofageal reflux Torr hals	Kolon-obstruktion Fekal inklämning (trög mage och hård avföring) Kräkningar*		Ileus* Magbesvär*
Lever och gallvägar						Leversjukdom* 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 administreringsstället			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. Ventrikelskölning 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. hypokalcemi, 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, ATC-kod: G04BD08

Verkningsmekanism

Solifenacin är en kompetitiv specifik kolinerg receptorantagonist.

Urinblåsan är innerverad av parasympatiska kolinerga 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 Vesicare 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 Vesicare 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 behandlingstid

	Placebo	Vesicare 5 mg en gång dagligen	Vesicare 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 nocturi/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/urinerings				
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 Vesicare 10 mg och placebo. I 2 av de 4 studierna användes även Vesicare 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 Vesicare 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 (CYP 3A4). 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 (4R-hydroxi solifenacin) och tre inaktiva metaboliter (N-glucuronid, N-oxid och 4R-hydroxi-N-oxid av solifenacin) identifierats i plasma.

Elimination

Efter administrering av 10 mg solifenacin (^{14}C -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 4R-hydroxi-N-oxid metabolit och 8 % som 4R-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 av solifenacin, uttryckt som AUC, efter administrering av solifenacin succinat (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 solifenacinclearance.

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 postnatale 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

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Magnesiumstearat

Filmdragering

Makrogol 8000
Talk
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172) (Vesicare 5 mg)
Röd järnoxid (E172) (Vesicare 10 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter att burkförpackningen öppnats: 6 månader. Tillslut förpackningen väl.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning:

Tabletterna är förpackade i blister av PVC och aluminiumfolie eller i HDPE-burkar med PP-lock.

Förpackningsstorlekar, blister:

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 och 200 tabletter.

Förpackningsstorlek, burk:

100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
2300 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 19192

10 mg: 19193

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

8.10.2004/15.09.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.08.2021