

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin Orion 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Solifenacin Orion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Solifenacin Orion 5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg solifenasiinisuksinaattia, mikä vastaa 3,8 mg:aa solifenasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 132,9 mg.

#### Solifenacin Orion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg solifenasiinisuksinaattia, mikä vastaa 7,5 mg:aa solifenasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 127,9 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

5 mg: Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”CC” ja toiselle puolelle ”31”. Tabletin halkaisija on 7,6 mm.

10 mg: Vaaleanpunertava, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”CC” ja toiselle puolelle ”32”. Tabletin halkaisija on 7,6 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset, myös vanhuks*

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

##### *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  $\leq 30$  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).

#### *Potilaat, joita hoidetaan potenteilla CYP450 3A4-estäjillä*

Solifenacin Orion -valmisteen enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin muita potentteja CYP3A4-estäjiä, esim. ritonaviiria, nelfinaviiria, itrakonatsolia (ks. kohta 4.5).

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- solifenasiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on virtsaumpi, vaikea gastrointestinaalinen sairaus (mukaan lukien toksinen megakoolon), *myasthenia gravis* tai ahdaskulmaglaukooma tai joilla on näiden tilojen riski
- hemodialysipotilaat (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 tihtyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen Solifenacin Orion -hoidon aloittamista. Mahdolliseen virtsatieinfektioon on aloitettava asianmukainen bakteerilääkitys.

Solifenacin Orion -valmistetta tulee käyttää varoen seuraavissa tapauksissa:

- kliinisesti merkittävä virtsarakon ulosvirtauseste, joka aiheuttaa virtsaummen riskin
- gastrointestinaaliset obstruktiiviset häiriöt
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  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. kohdat 4.2 ja 4.5)
- hiatushernia/gastroesofageaalinen refluksi ja/tai esofagiittia mahdollisesti aiheuttavien tai pahentavien lääkevalmisteiden (kuten bisfosfonaattien) samanaikainen käyttö
- autonominen neuropatia.

QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (torsades de pointes) on havaittu potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten aiemmin todettu pitkä QT -oireyhtymä sekä hypokalemia.

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

Joillakin solifenasiinia käyttäneillä potilailla on todettu angioedeemaa ja siihen liittyvää hengitysteiden ahtautumista. Jos angioedeemaa ilmenee, solifenasiinin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai toimenpiteet.

Joillakin solifenasiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu anafylaktinen reaktio. Anafylaktisia reaktioita saavilla potilailla solifenasiinin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai toimenpiteet.

Solifenacin Orion -valmisteen enimmäisteho voidaan todeta aikaisintaan 4 viikon kuluttua.

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Muiden antikolinergisiä ominaisuuksia omaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Solifenacin Orion -hoidon lopettamisen jälkeen tulee pitää noin viikon tauko ennen muun antikolinergisen hoidon aloittamista. Kolinergisten reseptoriagonistien samanaikainen käyttö saattaa heikentää solifenasiinin terapeuttista vaikutusta.

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

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

##### Muiden lääkeaineiden vaikutukset solifenasiinin farmakokinetiikkaan

Solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta. Potentin CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin (200 mg/vrk), samanaikainen käyttö kaksinkertaisti solifenasiinin AUC-arvon. Annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia 400 mg/vrk solifenasiinin AUC-arvo kolminkertaistui. Siksi Solifenacin Orion -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 keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Entsyymi-induktion vaikutuksia solifenasiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan eikä myöskään suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien vaikutusta solifenasiinin käytön yhteydessä ole tutkittu. Koska solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta, farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien (esim. verapamiili, diltiatseemi) ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini) kanssa ovat mahdollisia.

##### Solifenasiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

##### *Ehkäisytabletit*

Solifenasiinin käytön yhteydessä solifenasiinin ja yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) välillä ei ole osoitettu farmakokineettistä yhteisvaikutusta.

#### *Varfariini*

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

#### *Digoksiini*

Solifenasiinin ottamisen ei osoitettu vaikuttavan digoksiinin farmakokinetiikkaan.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole saatavissa kliinisiä tutkimustietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, alkion/sikiön kehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Valmistetta tulee määrätä varoen raskaana oleville naisille.

#### Imetys

Ei ole tietoa solifenasiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Hiirillä solifenasiini ja/tai sen metaboliitit erittyivät maitoon ja aiheuttivat vastasyntyneille poikasille annoksesta riippuen painon ja kasvun jälkeenjääneisyyttä (ks. kohta 5.3). Siksi Solifenacin Orion -valmisteen käyttöä tulee välttää rintaruokinnan aikana.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

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

Solifenasiinin 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 solifenasiinihoitoa, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

#### Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmän luokka	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	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>			Virtsatieinfektio, kystiitti			
<b>Immuunijärjestelmä</b>						Anafylaktinen reaktio*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>						Vähentynyt ruokahalu*, hyperkalemia*
<b>Psyykkiset häiriöt</b>					Hallusinaatiot*, sekavuus*	Delirium*
<b>Hermosto</b>			Uneliaisuus, makuhäiriöt	Heitehuimaus*, päänsärky*		
<b>Silmät</b>		Näön hämärtyminen	Silmien kuivuminen			Glaukooma*
<b>Sydän</b>						Torsades de pointes*, pidentynyt QT-aika EKG:ssä*, eteisvärinä*, sydämentykytys*, takykardia*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Suun kuivuminen	Ummetus, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluktiauti, kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio, ulosteen pakkautuminen peräsuoleen, oksentelu*		Suolen tukkeuma*, vatsavaivat*
<b>Maksa ja sappi</b>						Maksan toimintahäiriö*, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Ihon kuivuminen	Kutina*, ihottuma*	Monimuotoinen punavihoittuma*, urtikaria*, angioedeema*	Hilseilevä ihotulehdus*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>						Lihashyökkäys*
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>			Virtsainvaimat	Virtsainvaimat		Munais-toiminnan heikkeneminen*

MedDRA-elinjärjestelmän luokka	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	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsytys, perifeerinen turvotus			

\*todettu markkinoilletulon jälkeen

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Solifenasiinin yliannostus saattaa aiheuttaa vaikeita antikolinergisiä vaikutuksia. Suurin yksittäiselle potilaalle vahingossa annettu solifenasiiniannos oli 280 mg annettuna viiden tunnin aikana. Tästä aiheutui mielentilamuutoksia, jotka eivät vaatineet sairaalahoitoa.

### Hoito

Solifenasiinin yliannostustapauksessa potilaalle on annettava lääkehiiltä. Mahahuuhtelusta on hyötyä, jos se tehdään tunnin kuluessa, mutta potilasta ei tule oksennuttaa.

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, oireita 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 tiedetään olevan QT-ajan pidentymisriski (esim. hypokalemia, bradykardia, QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkevalmisteiden samanaikainen anto) ja joilla on entuudestaan jokin merkityksellinen sydänsairaus (eli sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, tihtyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD08.

#### Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonist.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileälihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M3-alatyypin. 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 affiniteettia erilaisiin muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Solifenasiinihoitoa vuorokausiannoksilla 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 solifenasiiniannoksilla saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa plaseboon verrattuna. Valmisteen teho havaittiin 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 vaikuttaa myönteisesti myös 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*

	<b>Plasebo</b>	<b>Solifenasiini suksinaatti 5 mg kerran päivässä</b>	<b>Solifenasiini suksinaatti 10 mg kerran päivässä</b>	<b>Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä</b>
<b>Virtsaamiskertojen määrä/24 h</b>				
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
<b>Virtsapakkokertojen määrä/24 h</b>				
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

	Plasebo	Solifenasiini suksinaatti 5 mg kerran päivässä	Solifenasiini suksinaatti 10 mg kerran päivässä	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
<b>Inkontinenssikertojen määrä/24 h</b>				
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
<b>Nokturiakertojen määrä/24 h</b>				
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
<b>Virtsan määrä/virtsamiskerta</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Muutos (%) lähtötasosta	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Inkontinenssivaippojen määrä/24 h</b>				
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 plaseboa.

Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös 5 mg:n solifenasiinisuksinaattiannosta ja yhdessä näistä tutkimuksista 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 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Solifenasiinin oton jälkeen solifenasiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–8 tunnissa.  $T_{max}$  ei riipu annoksesta.  $C_{max}$  ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen, kun annos on 5–40 mg. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 90 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta solifenasiinin  $C_{max}$ -arvoon eikä AUC-arvoon.

### Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen solifenasiinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 600 l. Solifenasiini sitoutuu suuressa määrin (noin 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan  $\alpha$ 1-glykoproteiiniin.

### Biotransformaatio

Solifenasiini metaboloituu suuressa määrin maksassa, ensisijaisesti 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 tunnistettu solifenasiinin lisäksi yksi



farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (4R-hydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (N-glukuronidi-, N-oksidi- ja 4R-hydroksi-N-oksidimetaboliitit).

#### Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin kerta-annoksena 10 mg <sup>14</sup>C-merkittyä solifenasiinia, noin 70 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 23 % ulosteesta 26 vuorokauden aikana. Noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomana vaikuttavana aineena, noin 18 % N-oksidimetaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidimetaboliittina ja 8 % 4R-hydroksimetaboliittina (aktiivinen metaboliitti).

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

#### Muut erityisryhmät

##### *Vanhukset*

Annostuksen muuttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. Vanhuksilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus solifenasiinille (AUC-arvo) solifenasiinisinaatin annon jälkeen (5 mg ja 10 mg kerran päivässä) oli samankaltainen terveillä vanhuksilla (65–80-vuotiailla) ja terveillä nuorilla tutkittavilla (alle 55-vuotiailla). Keskimääräinen imeytymisnopeus ( $t_{max}$ ) oli vanhuksilla hieman hitaampi, ja terminaalinen puoliintumisaika oli vanhuksilla noin 20 % pidempi. Näitä vähäisiä eroja ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Solifenasiinin farmakokinetiikkaa lapsilla tai nuorilla ei ole varmistettu.

##### *Sukupuoli*

Sukupuoli ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

##### *Rotu*

Rotu ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Solifenasiinin AUC-arvo ja  $C_{max}$  eivät oleet merkitsevästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min) solifenasiini-altistus 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**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, hedelmällisyyttä, alkion/sikiön kehitystä, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittämissä tutkimuksissa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi – annoksesta riippuen – poikasten syntymänjälkeistä eloonjääneisyyttä, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä kliinisesti merkityksellisesti. 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 täysikasvuisilla hiirillä. Nuorilla hiirillä, joita hoidettiin postnataalisesti 10. päivästä alkaen, plasman lääkeainealtistus oli suurempi kuin täysikasvuisilla hiirillä. Postnataalisesta päivästä 21 lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin täysikasvuisilla hiirillä. Nuorten hiirten lisääntyneen kuolleisuuden aiheuttamia klinisiä seuraamuksia ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli 4000

Titaanidioksidi

Talkki

5 mg: Rautaoksidi, keltainen

10 mg: Rautaoksidi, punainen

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC-alumiinifolio-läpipainopakkaus: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 200 tablettia.

HDPE-purkki ja polypropeenisoljii, jossa on kuumasaumattu sinetti: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 33678  
10 mg: 33679

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.3.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.7.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solifenacin Orion 5 mg filmdragerade tabletter  
Solifenacin Orion 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Solifenacin Orion 5 mg filmdragerad tablett:

En tablett innehåller 5 mg solifenacinsuccinat, vilket motsvarar 3,8 mg solifenacin.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 132,9 mg.

#### Solifenacin Orion 10 mg filmdragerad tablett:

En tablett innehåller 10 mg solifenacinsuccinat, vilket motsvarar 7,5 mg solifenacin.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 127,9 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

5 mg: Rund, bikonvex, ljusgul filmdragerad tablett märkt med "CC" på ena sidan och "31" på andra sidan. Tablettens diameter är 7,6 mm.

10 mg: Rund, bikonvex, ljusrosa filmdragerad tablett märkt med "CC" på ena sidan och "32" på andra sidan. Tablettens diameter är 7,6 mm.

### 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.

##### *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 Solifenacin Orion bör begränsas till 5 mg vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga hämmare av CYP 3A4, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se avsnitt 4.5).

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt av Solifenacin Orion hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Därför bör Solifenacin Orion inte användas av barn och ungdomar.

### Administreringssätt

Solifenacin Orion ska tas oralt och sväljas hela med vätska. Tablettorna kan tas oberoende av föda.

## **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- 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 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 urinering (hjärtsvikt eller njursjukdom) ska uteslutas innan behandling påbörjas med Solifenacin Orion. Om urinvägsinfektion förekommer ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Solifenacin Orion 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 avsnitt 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 riskfaktorer såsom tidigare långt QT-syndrom och hypokalemi.

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

Angioödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos vissa patienter som behandlas med solifenacin. Om angioödem skulle uppkomma bör behandlingen med solifenacin avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

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

Full effekt av Solifenacin Orion kan avgöras tidigast efter 4 veckors behandling.

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Farmakodynamiska 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 behandling med Solifenacin Orion 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 Solifenacin Orion 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 solifenacin har det inte påvisats någon farmakokinetisk interaktion mellan solifenacin och perorala antikonceptionsmedel av kombinationstyp (etinylestradiol/levonorgestrel).

##### *Warfarin*

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

#### *Digoxin*

Administrering av solifenacin 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). Solifenacin Orion bör därför undvikas vid amning.

#### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data beträffande fertilitet

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Solifenacin kan, liksom övriga antikolinergika, ge upphov till dimsyn, yrsel, 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 Solifenacin Orion ge upphov till antikolinerga biverkningar, vanligtvis av lätt eller måttlig grad. Frekvensen av antikolinerga biverkningar är dosrelaterad.

Den vanligaste rapporterade biverkningen med solifenacin är muntorrhet, som förekom hos 11 % av patienter behandlade med 5 mg 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 solifenacin genomförde hela perioden på 12 veckor.

#### Tabell över biverkningar

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Urinvägs- infektion Cystit			
Immunsystemet						Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition						Nedsatt aptit* Hyperkalemi*

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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, bröstorg och mediastinum			Nasal torrhet			Dysfoni*
Magtarm-kanalen	Muntorrhet	Obstipation Illamående Dyspepsi Buksmärtor	Gastroesofageal reflux Torr hals	Kolon-obstruktion Fekal inklämning (trög mage och hård avföring) 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 administreringsstället			Trötthet Perifert ödem			

\* Biverkning som 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA



## 4.9 Överdoser

### Symtom

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

### Behandling

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

Liksom för 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 för övriga antimuskarina medel ska vid överdoser särskild 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, arytmier, kronisk hjärtinsufficiens).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, medel mot inkontinens och för kontroll av miktionsfrekvens, ATC-kod: G04BD08

### Verkningsmekanism

Solifenacin är en kompetitiv specifik kolinerg receptorantagonist.

### Farmakodynamisk effekt

Urinblåsan är innerverad av parasympatiska kolinerga nerver. Acetylcolin drar samman den glatta detrusormuskulaturen genom att binda till muskarina receptorer, framförallt till M<sub>3</sub>-subtypen. Farmakologiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att solifenacin är en kompetitiv hämmare av muskarina receptorer av M<sub>3</sub>-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.

### Klinisk effekt och säkerhet

Behandling med solifenacin 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 solifenacin 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 urinerings/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*

	<b>Placebo</b>	<b>Solifenacin-succinat 5 mg en gång dagligen</b>	<b>Solifenacin-succinat 10 mg en gång dagligen</b>	<b>Tolterodin 2 mg två gånger dagligen</b>
<b>Antal urineringar/24 timmar</b>				
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
<b>Antal urge-episoder/24 timmar</b>				
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
<b>Antal inkontinensepisoder/24 timmar</b>				
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
<b>Antal episoder av nokturi/24 timmar</b>				
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
<b>Uttömningsmängd/urinerings</b>				
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
<b>Antal bindor/24 timmar</b>				
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 intag av solifenacin 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 av solifenacin 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  $\alpha_1$  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 ( $^{14}\text{C}$ -märkt) uppmättes ca 70 % av radioaktiviteten i urin och 23 % i feces under 26 dagar. I urin återfanns 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 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  $\leq 30$  ml/min) var solifenacinexponeringen signifikant högre än i kontrollgruppen med öknings 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 solifenacin-clearance.

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 60 % och  $t_{1/2}$  fördubblas. Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepad dosering, 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. Dosrelaterat 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:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Hypromellos

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

#### Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 4000

Titandioxid

Talk

*5 mg innehåller:* Gul järnoxid

*10 mg innehåller:* Röd järnoxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar av PVC/aluminium innehållande 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 och 200 tabletter.

HDPE-burkar med PP-lock och induktionsförsegling innehållande 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 33678

10 mg: 33679

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21.3.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.7.2019