

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Solifenacin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Solifenacin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Solifenacin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Solifenacin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 137,5 mg laktoosimonohydraattia.

Solifenacin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 132,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Solifenacin Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai ruskeanvalkoinen, pyöreä, hieman kupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on viistetyt reunat. Tabletin halkaisija: 7,5 mm.

Solifenacin Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunertavan valkoinen, pyöreä, hieman kupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on viistetyt reunat. Tabletin halkaisija: 7,5 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

## *Aikuiset ja vanhukset*

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

## **Erityisryhmät**

### *Pediatriset potilaat*

Solifenacin Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vielä varmistettu. Siksi Solifenacin Krka -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)

### *Potilaat, joita hoidetaan potenteilla CYP4503A4-estäjillä*

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

## Antotapa

Solifenacin Krka 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.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- 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 tihtentyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydänvika tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen Solifenacin Krka -hoidon aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Solifenacin Krka -valmistetta tulee käyttää varoen seuraavissa tapauksissa:

- kliinisesti merkitsevä virtsarakon ulosvirtauseste ja virtsaumpiriski.
- gastrointestinaalinen obstruktiivinen häiriö.
- 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 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.

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

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

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

#### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

### Farmakologiset yhteisvaikutukset

Muiden antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Solifenacin Krka -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 Krka -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 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*

Solifenacin Krka -valmisteen käytön yhteydessä solifenasiinin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

##### *Varfariini*

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

##### *Digoksiini*

Solifenacin Krka ei vaikuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaan.

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

### Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria haittavaikutuksia hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Valmistetta 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 Solifenacin Krka -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), ajokyky ja koneidenkäyttökyky voivat heikentyä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Solifenasiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi Solifenacin Krka 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 lievä ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat solifenasiinia, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

#### Taulukko yhteenveto haittavaikutuksista

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa olevat tiedot eivät riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Virtsatieinfektio, kystiitti			
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Vähentynyt ruokahalu* Hyperkalemia*
Psyykkiset häiriöt					Hallusinaatiot* Sekavuus*	Delirium*
Hermosto			Uneliaisuus Makuhäiriöt	Heitehuimaus*, päänsärky*		
Silmät		Näön hämärtyminen	Silmien kuivuminen			Glaukooma*
Sydän						Torsade de Pointes* Pidentynyt QT-aika EKG:ssä* Eteisvärinä* Sydämen-tykytys* Takykardia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuminen	Ummetus, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluktiauti, kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio, ulosteen pakkautuminen peräsuoleen, oksentelu*		Suolen tukkeuma* Vatsavaivat*

<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 ihottuma*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>						Lihashyökkös*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsaaamisvaikeudet	Virtsauampi		Munuaistoiminnan heikkeneminen*
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Väsytys, 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. Terveydenhuollon 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

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

### Hoito

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

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, yliannostusoireita voidaan hoitaa seuraavasti:

- Vaikeat sentraaliset antikolinergiset vaikutukset, kuten hallusinaatiot tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan fysostigmiinilla tai karbakolilla.
- Kouristukset tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan bentsodiatsepiineilla.
- Hengitysvajaus: hoidetaan avustamalla hengitystä.
- Takykardia: hoidetaan beetasalpaajalla.
- Virtsauampi: 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. hypokaleemiaa ja bradykardiaa

sairastavat ja QT-väliä pidentäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät) ja joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonistisi.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M<sub>3</sub>-alatyypin. Farmakologiset tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* osoittavat, että solifenasiini on muskariini-M<sub>3</sub>-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiinin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonistisi, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Solifenasiinisuksinaatin 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:n että 10 mg:n annoksilla solifenasiinisuksinaattia 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	Solifenasiinisuksinaatti 5 mg kerran päivässä	Solifenasiinisuksinaatti 10 mg kerran päivässä	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
<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
<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 / virtsaamiskerta</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>Käytettyjen 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 pivotaalitutkimuksessa käytettiin solifenasiinisuksinaatin 10 mg:n annosta sekä plaseboa. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös solifenasiinisuksinaatin 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 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Solifenasiinisuksinaattitablettien 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  $\alpha_1$ -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-oksidimetaboliitit).

### Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 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 muuttumattomassa muodossa, 18 % N-oksidimetaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidimetaboliittina ja 8 % 4R-hydroksimetaboliittina (aktiivinen metaboliitti).

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

### Muut erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

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

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 (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min) solifenasiinialtistus oli merkitsevästi suurempi kuin verrokeilla ( $C_{max}$  noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja  $t_{1/2}$  yli 60 % suurempi). Kreatiniinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä suhde. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 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**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, hedelmällisyyttä, alkion/sikiön kehitystä, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittämissä tutkimuksissa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi annosriippuvaisesti eloonjääneiden 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:

Laktoosimonohydraatti

Povidoni

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

Punainen rautaoksidi (E172) (vain 10 mg tabletit)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### HDPE-tablettipurkki ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Säilytä alle 25 °C.

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen on 12 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC//alumiinikalvo): 10, 30, 50, 60, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa.

HDPE-tablettipurkki, jossa PP-suljin: 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg: 34687

10 mg: 34688

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.12.2017

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Fimean ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)) verkkosivulla.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solifenacin Krka 5 mg filmdragerade tabletter  
Solifenacin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Solifenacin Krka 5 mg filmdragerade tabletter

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

#### Solifenacin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

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

#### Hjälpämne med känd effekt:

#### Solifenacin Krka 5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 137,5 mg laktosmonohydrat.

#### Solifenacin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 132,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

#### Solifenacin Krka 5 mg filmdragerade tabletter

Vita till brunvita, runda, aningen konvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter. Tablett diameter: 7,5 mm.

#### Solifenacin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

Rosavita, runda, aningen konvexa filmdragerade tabletter med avfasade kanter. Tablett diameter: 7,5 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 Doseriing och administreringssätt

### Doseriing

#### *Vuxna, inklusive äldre*

Rekommenderad doseriing är 5 mg solifenacinsuccinat en gång dagligen. Doseriingen kan vid behov ökas till 10 mg solifenacinsuccinat en gång dagligen.

### **Särskilda populationer**

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av Solifenacin Krka hos barn har ännu inte fastställts. Därför bör Solifenacin Krka inte användas till barn.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosjusteriing 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*

Dosjusteriing 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 Krka bör begränsas till 5 mg vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga hämmare av CYP 3A4, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraakonazol (se avsnitt 4.5).

### Administreringssätt

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

## 4.3 Kontraindikationer

- Solifenacin är kontraindicerat för patienter med urinretention, allvarlig mag-tarmsjukdom (inbegrippet toxisk megacolon), myastenia gravis eller med glaukom med trång kammarvinkel och för patienter med ökad risk för dessa tillstånd.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).
- Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion och som behandlas med en kraftig hämmare av CYP 3A4, t.ex. ketokonazol (se avsnitt 4.5).

## 4.4 Varningar och försiktighet

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

Solifenacin Krka 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 CYP3A4, 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 förekommande 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 några patienter som behandlas med solifenacinsuccinat. Om angioödem skulle uppkomma, bör solifenacinsuccinatbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

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

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

#### *Laktos*

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**

#### Farmakologiska interaktioner

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antikolinerga egenskaper kan resultera i en ökning av terapeutisk effekt och fler biverkningar. Det ska gå ca en vecka efter det att Solifenacin Krka-behandlingen avslutats innan en annan antikolinerg behandling påbörjas. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan försvagas vid samtidig administrering av kolinergera receptoragonister. Solifenacin kan reducera effekten av läkemedel som stimulerar den gastrointestinala motiliteten, t.ex. metoklopramid och cisaprid.

#### Farmakokinetiska interaktioner

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

### Andra läkemedels effekter på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseras av 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 Krka 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 Krka har det inte påvisats någon farmakokinetisk interaktion mellan solifenacin och perorala antikonceptionsmedel av kombinationstyp (etinylöstradiol/levonorgestrel).

#### *Warfarin*

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

#### *Digoxin*

Administrering av Solifenacin Krka 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 Krka 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, Biverkningar). 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 Krka ge upphov till antikolinerga biverkningar, (vanligtvis) av lätt eller måttlig grad. Frekvensen av antikolinerga biverkningar är dosrelaterad.

Den vanligaste rapporterade biverkningen är muntorrhet, som förekom hos 11 % av patienter behandlade med 5 mg solifenacin en gång dagligen, hos 22 % av patienterna behandlade med 10 mg en gång dagligen och hos 4 % av patienterna behandlade med placebo. Graden av muntorrhet var vanligtvis lätt och ledde endast i undantagsfall till att behandlingen avbröts. Generellt var 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

Frekvenserna definieras enligt:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>			Urinvägsinfektion Cystit			
<b>Immunsystemet</b>						Anafylaktisk reaktion*
<b>Metabolism och nutrition</b>						Nedsatt aptit* Hyperkalemi*
<b>Psykiska störningar</b>					Hallucinationer* Förvirrings- tillstånd*	Delirium*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			Somnolens Ändrad smak- uppfattning	Yrsel* Huvudvärk*		
<b>Ögon</b>		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*
<b>Hjärtat</b>						Torsade de Pointes*, EKG QT-förlängning* Förmaksflimmer* Palpitationer* Takykardi*
<b>Andningsvägar,</b>			Nasal torrhet			Dysfoni*



Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>bröstkorg och mediastinum</b>						
<b>Magtarmkanalen</b>	Mun- torrhet	Obstipation Illamående Dyspepsi Buksmärtor	Gastro- esofageal reflux Torr hals	Kolon- obstruktion Fekal inklämning (trög mage och hård avföring) Kräk- ningar*		Ileus* Magbesvär*
<b>Lever och gallvägar</b>						Lever- sjukdom* Onormala lever- funktions- prover*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Torr hud	Pruritus* Hudutslag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angio- ödem*	Exfoliativ dermatit*
<b>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</b>						Muskel- svaghet*
<b>Njurar och urinvägar</b>			Miktions- svårigheter	Urin- retention		Nedsatt njurfunktion*
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället</b>			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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

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

### Behandling

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, medel mot inkontinens och kontroll av miktionsfrekvens, 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 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.

#### **Farmakodynamisk effekt**

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

Som visas i nedanstående tabell ger både doser på 5 mg och 10 mg solifenacinsuccinat statistiskt signifikanta förbättringar av primära och sekundära resultatmått jämfört med placebo. Effekten ses inom en veckas behandling och stabiliseras under de följande 12 veckorna. En öppen långtidsstudie visar att effekten kvarstår under minst 12 månaders behandling. Efter 12 veckors behandling var ca 50 % av de patienter som före behandlingen led av inkontinens fria från inkontinensepisoder, och 35 % av patienterna uppnådde en urineringsfrekvens på mindre än 8 urinerings/dag. Behandling av symtomen

vid överaktiv blåsa förbättrade även olika mått på livskvalitet (allmän hälsouppfattning, inverkan av inkontinens, rollbegränsningar, fysiska, sociala, och känslomässiga begränsningar, symtomens svårighetsgrad, svårighetsgradsmått, 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 urine ringar/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 oralt intag av solifenacinsuccinat 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 cirka 600 liter efter intravenös administrering. En stor del av solifenacin (ca 98 %) är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen  $\alpha_1$  syra 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-hydroxisolifenacin) och tre inaktiva metaboliter (N-glucuronid, N-oxid och 4R-hydroxi-N-oxid av solifenacin) identifierats i plasma.

### Eliminering

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, toxicitet vid 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. 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:

Laktosmonohydrat  
Povidon  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Röd järnoxid (E172) (endast i 10 mg tabletter)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

HDPE tablettburk efter första öppnandet:

Förvaras vid högst 25°C.

Efter första öppnandet av burken ska innehållet förbrukas inom 12 månader.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringshänvisningar efter första öppnandet av förpackningen, se avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning (PVC/PVDC//Al-folie): 10, 30, 50, 60, 90 eller 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

HDPE-tablettburk med förslutning av polypropen (PP): 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

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

5 mg: 34687

10 mg: 34688

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

Datum för det första godkännandet: 05.12.2017

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

30.11.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).