

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Solifenacin Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 57 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 113 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M” ja toiselle puolelle ”5” ja sen päälle ”SF”. Tabletin halkaisija on noin 5,6 mm.

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M” ja toiselle puolelle ”10” ja sen päälle ”SF”. Tabletin halkaisija on noin 7,6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, iäkkäät mukaan lukien:

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

Pediatriset potilaat

Solifenasiinia turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole vielä varmistettu. Solifenacin Mylan -valmistetta ei siksi pidä käyttää lapsille.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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 vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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 vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joita hoidetaan potenteilla CYP450 3A4:n estäjillä

Solifenasiinisuksinaatin enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin muita potentteja CYP3A4:n estäjiä, esim. ritonaviiria, nelfinaviiria, itrakonatsolia (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Solifenacin Mylan otetaan suun kautta. Tabletit tulee niellä kokonaisina nesteen kanssa. Lääke voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

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

- 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:n estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muut tihentyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydämen vajaatoiminta tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen solifenasiinihoidon aloittamista. Mahdolliseen virtsatieinfektioon on aloitettava asianmukainen bakteerilääkitys.

Solifenasiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on:

- kliinisesti merkittävä virtsarakon ulosvirtauseste, joka aiheuttaa virtsaummen riskin
- gastrointestinaalinen obstruktiivinen häiriö
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min; ks. kohdat 4.2 ja 5.2), näillä potilailla maksimiannos on 5 mg
- kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, ks. kohdat 4.2 ja 5.2), näillä potilailla maksimiannos on 5 mg
- samanaikainen potentin CYP3A4:n estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
- hiatushernia/gastroesofageaalinen refluksi ja/tai esofagiittia mahdollisesti aiheuttavien tai pahentavien lääkevalmisteiden (kuten 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 potilaille, 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 hoitotoimenpiteet.

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

Solifenasiinin 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 lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

Muiden antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Solifenasiinihoidon 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 solifenasiinisuksinaatin enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin muita potenteja CYP3A4:n estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, itrakonatsoli) (ks. kohta 4.2).

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

Entsyymi-induktion vaikutuksia solifenasiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan 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 ottaminen ei vaikuttanut yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

Varfariini

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

Digoksiini

Solifenasiinin ottaminen 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 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

Solifenasiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon 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 Mylan -valmisteen käyttöä tulee välttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Solifenasiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi tämä lääkevalmistesaattaa 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 lumelääkettä. Suun kuivuminen oli yleensä lievää ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat solifenasiinisukinaatiohoitoa, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

Haittavaikutustaulukko

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)
Infektiot			virtsatieinfektio kystiitti			
Immuunijärjestelmä						anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						vähentynyt ruokahalu* hyperkalemia*
Psyykkiset häiriöt					hallusinaatiot* sekavuus*	delirium*
Hermosto			uneliaisuus makuhäiriöt	heitehuimaus*, päänsärky*		
Silmät		näön hämärtyminen	silmien kuivuminen			glaukooma*
Sydän						torsades de pointes* pidentynyt QT-aika EKG:ssa* eteisvärinä* sydämentykytys* takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			nenän kuivuminen			dysfonia*
Ruoansulatuselimistö	suun kuivuminen	ummetus pahoinvointi ruoansulatus häiriöt vatsakipu	gastroesofageaalinen refluksitauti kurkun kuivuminen	paksusuolen obstruktion ulosteen pakkautuminen peräsuoleen, oksentelu*		suolen tukkeuma* vatsavaivat*
Maksa ja sappi						maksan toimintahäiriö* poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*
Iho ja ihonalainen kudος			ihon kuivuminen	kutina*, ihottuma*	monimuotoinen punavihoittuma* urtikaria*, angioedeema	hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						lihaseikkous*
Munuaiset ja virtsatie			virtsaamisvaikeudet	virtsaumpi		munuaistoiminnan heikkeneminen*
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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Solifenasiinisuksinaatin yliannostus 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 lääkeliikettä. 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.
- Virtsaampi: hoidetaan katetroimalla.
- Mydriasi: 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 antagonisti.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta 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

antagonisti, jolla on vähän tai ei lainkaan affiniteettia erilaisiin muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Solifenasiinisuksinaattihoitoa 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 solifenasiinisuksinaattiannoksilla saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa lumelääkkeeseen verrattuna. Valmisteen teho havaittiin viikon sisällä hoidon aloittamisesta, ja se stabilisoitui 12 viikon aikana. Avoimessa pitkäaikaistutkimuksessa osoitettiin, että valmisteen teho pysyi samana vähintään 12 kuukauden ajan. 12 viikon hoidon jälkeen oireet olivat hävinneet noin 50 %:lla potilaista, joilla oli ollut inkontinenssi ennen hoidon aloittamista, ja lisäksi 35 %:lla potilaista virtsaamistiheys väheni alle 8 virtsaamiskertaan vuorokaudessa.

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

	Lumelääke	Solifenasiinisuksinaatti 5 mg kerran vuorokaudessa	Solifenasiinisuksinaatti 10 mg kerran vuorokaudessa	Tolterodiini 2 mg kahdesti vuorokaudessa
Virtsaamiskertojen määrä / 24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,4	2,3	2,7	1,9
Muutos (%) lähtötasosta	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,004
Virtsapakkokertojen määrä / 24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	2,0	2,9	3,4	2,1
Muutos (%) lähtötasosta	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,031
Inkontinenssikertojen määrä / 24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,1	1,5	1,8	1,1
Muutos (%) lähtötasosta	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,009
Nokturiakertojen määrä / 24 h				

Keskimääräinen lähtötaso	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,4	0,6	0,6	0,5
Muutos (%) lähtötasosta	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-arvo*		0,025	< 0,001	0,199
Virtsan määrä / virtsaamiskerta				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen lisääntyminen 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
Inkontinenssivaippojen määrä / 24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,8	1,3	1,3	1,0
Muutos (%) lähtötasosta	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,010

Huom.: Neljässä tutkimuksessa käytettiin 10 mg:n solifenasiinisuksinaattiannosta sekä lumelääkettä. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös 5 mg:n solifenasiinisuksinaattiannosta ja yhdessä näistä tutkimuksista annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

* p-arvo lumelääkkeeseen verrattuna

5.2 Farmakokineetiikka

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 %.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta solifenasiinin C_{max} -arvoon eikä AUC-arvoon.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen solifenasiinin ilmeinen jakautumistilavuus on noin 600 l. Solifenasiini sitoutuu suuressa määrin (noin 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan α 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 ¹⁴C-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

Iäkkäät henkilöt

Annostuksen muuttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. Iäkkäillä henkilöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus solifenasiinille (AUC-arvo) solifenasiinisuksinaatin annon jälkeen (5 mg ja 10 mg kerran vuorokaudessa) oli samankaltainen terveillä iäkkäillä henkilöillä (65–80-vuotiailla) ja terveillä nuorilla henkilöillä (alle 55-vuotiailla). Keskimääräinen imeytymisnopeus (t_{max}) oli iäkkäillä hieman hitaampi, ja terminaalinen puoliintumisaika oli iäkkäillä noin 20 % pidempi.

Näitä vähäisiä eroja ei pidetty kliinisesti merkittävinä.

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 olleet merkitsevästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinia 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 selvittävässä 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 täysikasvuissa hiirillä. Nuorilla hiirillä, joita hoidettiin postnataalisesti 10. päivästä alkaen, plasman lääkeainealtistus oli suurempi kuin täysikasvuissa hiirillä. 21. syntymän jälkeisestä päivästä lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin täysikasvuissa hiirillä. Nuorten hiirten lisääntyneen kuolleisuuden aiheuttamia kliinisiä seuraamuksia ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hypromelloosi
Talkki
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

5 mg

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Propyleeniglykoli
Keltainen rautaoksidi (E 172)

10 mg

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Propyleeniglykoli
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta

HDPE-purkkipakkaus: 2 vuotta. Käytä avattu pakkaus 100 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiinifolio-läpipainopakkauksen toinen puoli on läpinäkyvää PVC-muovia ja toinen puoli karkaistua, kuumasaumattua alumiinikalvoa.

3, 5, 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 100 tai 200 tablettia.

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on pyöreä, leveä suu ja valkoinen, läpinäkymätön polypropyleenikorkki, jossa alumiininen induktiosinetti. Yhdessä pakkauksessa on 30, 50, 90, 100, 200, 250 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 35157
10 mg: 35158

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.8.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solifenacin Mylan 5 mg filmdragerade tabletter
Solifenacin Mylan 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg solifenacinsuccinat, motsvarande 3,8 mg solifenacin.
En filmdragerad tablett innehåller 10 mg solifenacinsuccinat, motsvarande 7,5 mg solifenacin.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 57 mg laktos (som laktosmonohydrat).
En filmdragerad tablett innehåller 113 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 5,6 mm, märkta med "M" på den ena sidan och "SF" ovanför "5" på den andra sidan.

Ljusröda, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 7,6 mm, märkta med "M" på den ena sidan och "SF" ovanför "10" på den andra sidan.

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

Pediatrik population

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Kraftiga hämmare av cytokrom P450 3A4

Maximal dos av solifenacin 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).

Administreringssätt

Solifenacin Mylan ska tas oralt. Tabletterna kan tas oberoende av föda och ska sväljas hela med vätska.

4.3 Kontraindikationer

Solifenacin är kontraindicerat för patienter med urinretention, svår mag-tarmsjukdom (inbegripet toxisk megacolon), myastenia gravis eller trångvinkelglaukom 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 vid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Solifenacin ska användas med försiktighet till patienter med:

- kliniskt betydelsefull blåsobstruktion med risk för urinretention
- gastrointestinala obstruktiva tillstånd
- risk för nedsatt gastrointestinal motilitet
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min, se avsnitt 4.2 och 5.2). Dosen bör inte överskrida 5 mg för dessa patienter.
- måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9; se avsnitt 4.2 och 5.2). Dosen bör inte överskrida 5 mg för dessa patienter.
- samtidig behandling med en kraftig hämmare av CYP3 A4, t.ex. ketokonazol (se avsnitt 4.2 och 4.5)
- hiatus hernia/gastroesofageal reflux och/eller patienter som samtidigt tar läkemedel som kan orsaka eller förvärra esofagit (exempelvis bisfosfonater)

- autonom neuropati.

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

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

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

Full effekt av solifenacin 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

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 cirka en vecka efter det att behandlingen med solifenacin avslutats innan en annan antikolinerg behandling påbörjas. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan försvagas vid samtidig administrering av kolinerga receptagonister.

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 av solifenacins AUC. Därför ska maximal dos av solifenacinsuccinat 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 (etinylostradiol/levonorgestrel).

Warfarin

Administrering av solifenacin ändrade inte R-warfarins eller 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 kliniska data från kvinnor som blivit gravida under tiden de tagit solifenacin. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter på fertilitet, embryo-/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 bröstmjölk 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 Mylan bör därför undvikas vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Den vanligaste rapporterade biverkningen är muntorrhet, som förekom hos 11 % av patienter behandlade med 5 mg en gång dagligen, hos 22 % av patienter behandlade med 10 mg en gång dagligen och hos 4 % av patienter behandlade med placebo. Svårighetsgraden av muntorrhet var vanligtvis lätt och ledde endast i undantagsfall till att behandlingen avbröts. Generellt är compliance mycket hög (cirka 99 %) och cirka 90 % av patienterna som behandlades med solifenacinsuccinat genomförde hela studieperioden 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
Psykiska störningar					Hallucinationer* Förvirrings- tillstånd*	Delirium*
Centrala och perifera nervsystemet			Somnolens Smakrubbing	Yrsel* Huvudvärk*		
Ögon		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*
Hjärtat						Torsade de Pointes*, EKG QT- förlängning* Förmaksflimmer* Palpitationer* Takykardi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Nasal torrhets			Dysfoni*
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning Illamående Dyspepsi Buksmärtor	Gastroesofageal reflux Torr hals	Kolon- obstruktion Fekal klumpbildning Kräkningar*		Ileus* Magbesvär*
Lever och gallvägar						Lever sjukdom* Onormala leverfunksionsprover*
Hud och subkutan vävnad			Torr hud	Pruritus* Hudutslag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliativ dermatit*
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Muskelsvaghet*
Njuror och urinvägar			Miktions- svårigheter	Urinretention		Nedsatt njurfunktion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet Perifert ödem			

*har observerats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser med solifenacinsuccinat kan potentiellt ge svåra antikolinerga effekter. Den högsta dos solifenacinsuccinat som i misstag 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:

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

Liksom med övriga antimuskariner 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, arytm, kongestiv hjärtsvikt).

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.

Urinblåsan är innerverad av parasympatiska kolinerga nerver. Acetylkolin drar samman den glatta detrusormuskulaturen genom att binda till muskariner receptorer, framförallt till M₃-subtypen. Farmakologiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att solifenacin är en kompetitiv hämmare av muskariner receptorer av M₃-subtyp. Dessutom har solifenacin visat sig vara en specifik antagonist för

muskarina receptorer genom att visa låg eller ingen affinitet för olika andra testade receptorer och jonkanaler.

Farmakodynamisk effekt

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

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

Behandling av symtomen vid överaktiv blåsa förbättrade även olika mått på livskvalitet såsom allmän hälsouppfattning, inverkan av inkontinens, fysiska, sociala, och känslomässiga begränsningar, symtomens svårighetsgrad och sömn/energi.

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

	Place bo	Solife nacin succinat 5 mg en gång dagligen	Solife nacin succinat 10 mg en gång dagligen	Tolte rodin 2 mg två gånger dagligen
Antal urine ringar/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% ändring från baseline	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,004
Antal urge -episoder/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Genomsnittlig reduktion från baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
% ändring från baseline	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,031
Antal inkontinensepisoder/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
% ändring från baseline	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-värde*		<0,001	<0,001	0,009
Antal episoder av nokturi/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
% ändring från baseline	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-värde*		0,025	<0,001	0,199

Uttömningsmängd/urinering				
Genomsnittlig vid baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Genomsnittlig ökning från baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% ändring från baseline	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-värde*		<0,001	<0,001	<0,001
Antal bindor/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
% ändring från baseline	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,010

Observera: I 4 av de utvalda studierna användes solifenacinsuccinat 10 mg och placebo. I 2 av de 4 studierna användes även solifenacinsuccinat 5 mg och en av studierna inkluderade tolterodin 2 mg två gånger dagligen. Alla parametrar och behandlingsgrupper har inte värderats för de enskilda studierna. Därför kan antalet patienter avvika per parameter och behandlingsgrupp.

*p-värde för den parvisa jämförelsen med placebo

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter 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 600 liter efter intravenös administrering. En stor del av solifenacin (ca 98 %) är bundet till plasmoproteiner, huvudsakligen α_1 surt glykoprotein.

Metabolism

Solifenacin metaboliseras i stor utsträckning i levern, huvudsakligen 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-glukuronid, 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-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 och måttligt nedsatt njurfunktion skiljde sig inte signifikant från de värden man fann hos friska frivilliga. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var solifenacinxponeringen 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, 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
Majsstärkelse
Hypromellos
Talk
Magnesiumstearat

Filmdragering:

5 mg

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Propylenglykol
Gul järnoxid (E172)

10 mg

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Propylenglykol
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år

HDPE burk: 2 år. Använd inom 100 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC blisterförpackning (PVC-Al) där den ena sidan består av klar och genomskinlig PVC och den andra sidan av härdad aluminiumfolie med värmeförseglad lackering.

3, 5, 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 100, 200 tabletter.

Vita HDPE burkar med rund, vid öppning och vitt, ogenomskinligt lock av polypropen med försegling av aluminium. Burkarna innehåller 30, 50, 90, 100, 200, 250, 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 35157
10 mg: 35158

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.8.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.10.2019