

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin Sandoz 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Solifenacin Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 3,8 mg solifenasiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 49,04 mg laktoosia (monohydraattina)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 7,5 mg solifenasiinia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 98,09 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: Vaaleankeltaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on painettu merkintä 05.

10 mg: Vaaleanpunaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on painettu merkintä 10 ja toisella puolella jakouurre.

Kalvopäällysteisen 10 mg:n tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vanhuks

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

Erityisryhmät:

Pediatriset potilaat

Solifenacin Sandoz-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole vielä varmistettu. Siksi Solifenacin Sandoz-valmistetta ei pidä käyttää lapsille.

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 päivässä (ks. kohta 5.2).

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 päivässä (ks. kohta 5.2)

Potentit CYP4503A4 -estäjät

Solifenacin Sandoz-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 Sandoz otetaan suun kautta. Tabletteja ei saa pureskella tai murskata ja ne tulee niellä 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 tiheytyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydänvika tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen Solifenacin Sandoz- hoidon aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Solifenacin Sandoz-valmistetta tulee käyttää varoen seuraavissa tapauksissa:

- kliinisesti merkitsevä virtsarakon ulosvirtauseste ja virtsaumpiriski
- gastrointestinaalinen obstruktiivinen häiriö
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma ≤ 30 ml/min; ks. kohdat 4.2 ja 5.2), ja näillä potilaillamaksimiannos on 5 mg
- kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, ks. kohdat 4.2 ja 5.2), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg
- samanaikainen potentin CYP3A4-estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö (ks. kohta 4.2 ja 4.5)
- hiatushernia/gastroesofagiaalinen refluksi ja/tai esofagiittia mahdollisesti aiheuttavien tai pahentavien lääkevalmisteiden (kuten bifosfonaattien) samanaikainen käyttö
- autonominen neuropatia

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.

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

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.

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

Muiden antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Solifenacin Sandoz-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 Sandoz-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 Sandoz-valmisteen käytön yhteydessä solifenasiinin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

Varfariini

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

Digoksiini

Solifenacin Sandoz ei vaikuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria haittavaikutuksia fertiilitettiin, alkion/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Solifenacin Sandozia ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

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 Sandoz-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Solifenasiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi Solifenacin Sandoz saattaa aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka ovat (yleensä) lieviä tai kohtalaisia. Antikolinergisten haittavaikutusten esiintymistiheys on annosriippuvainen. Solifenasiinin käytön yhteydessä useimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 11 %:lla potilaista, jotka saivat 5 mg kerran päivässä, 22 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg kerran päivässä, ja 4 %:lla potilaista, jotka saivat plaseboa. Suun kuivuminen oli yleensä lievää ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat Solifenacin Sandoz-valmistetta, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä-luokitus	Hyvin yleiset ≥1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10000, < 1/1000	Hyvin harvinaiset < 1/10000	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 QTaika EKG:ssa* Eteisvärinä* Sydämentykytys* Takykardia*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
Ruoansulatuselimestö	Suun kuivuminen	Ummetus Pahoinvointi Ruoansulatushäiriöt Vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluktitauti Kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio Ulosteen pakkautuminen peräsuoleen Oksentelu*		Suolen tukkeuma* Vatsavaivat*
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö* Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*
Iho ja ihonalainen kudος			Ihon kuivuminen	Kutina* Ihottuma*	Monimuotoinen Punavihoittuma*, Urtikaria* Angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihashyökkös*
Munuaiset ja virtsatie			Virtsamisvaikeudet	Virtsampi		Munuaistoiminnan heikkentyminen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys Perifeerinen turvotus			

* todettu markkinoille tulon jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, yliannostusoireita voidaan hoitaa seuraavasti:

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

- Virtsaumpi: hoidetaan katetroimalla.
- Mydriaasi: hoidetaan pilokarpiinisilmätipoilla ja/tai siirtämällä potilas pimeään huoneeseen.

Kuten muidenkin muskariinireseptorien antagonistien kohdalla, yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaisiin, joilla QT-aika on pidentynyt (esim. hypokalemiaa 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: G04B D08.

Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonistisi.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M3-alatyypin reseptori. Farmakologiset tutkimukset in vitro ja in vivo osoittavat, että solifenasiini on muskariini-M3-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiiniin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonistisi, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Solifenasiinin käyttöä annostasolla 5 mg ja 10 mg tutkittiin useissa kaksoissokkoutetuissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa miehillä ja naisilla, joilla oli yliaktiivinen rakko.

Kuten alla olevasta taulukosta nähdään, sekä 5 mg että 10 mg annoksilla solifenasiinia 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 myöskin vaikutti myönteisesti useisiin elämänlaadun mittareihin, kuten koettuun yleiseen terveydentilaan, inkontinenssin vaikutukseen, roolirajoitukseen, 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	Solifenasiini 5 mg kerran päivässä	Solifenasiini 10 mg kerran päivässä	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
Virtsaamiskertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	1,4 (12 %)	2,3 (19 %)	2,7 (23 %)	1,9 (16 %)
n	1138	552	1158	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,004
Virtsapakkokertojen määrä/24 h				

Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	2,0 (32 %)	2,9 (49 %)	3,4 (55 %)	2,1 (39 %)
n	1124	548	1151	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,031
Inkontinenssikertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	1,1 (38 %)	1,5 (58 %)	1,8 (62 %)	1,1 (48 %)
n	781	314	778	157
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,009
Nokturiakertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	0,4 (22 %)	0,6 (30 %)	0,6 (33 %)	0,5 (26 %)
n	1005	494	1035	232
p-arvo*		0,025	< 0,001	0,199
Virtsan määrä				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	9 ml (5 %)	32 ml (21 %)	43 ml (26 %)	24 ml (16 %)
n	1135	552	1156	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Käytettyjen siteiden määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	0,8 (27 %)	1,3 (46 %)	1,3 (48 %)	1,0 (37 %)
n	238	236	242	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,010

Huom.: Neljässä tutkimuksessa käytettiin solifenasiini 10 mg:n annosta sekä plaseboa. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös solifenasiinin 5 mg:n annosta ja yhdessä tutkimuksessa annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti päivässä.

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

* P-arvo plaseboon verrattuna

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen solifenasiinin ilmeinen jakaantumistilavuus on noin 600 l. Solifenasiini sitoutuu suuressa määrin (noin 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan α 1-glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Solifenasiini metaboloituu pääasiassa maksassa erityisesti sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta. On myös vaihtoehtoisia metaboliareittejä, jotka saattavat osallistua solifenasiinin metaboliaan. Solifenasiinin systeeminen puhdistuma on noin 9,5 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika 45–68 tuntia. Suun kautta

tapahtuvan annon jälkeen plasmassa on todettu solifenasiinin lisäksi yksi farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (4R- hydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (N-glukuronidi-, N-oksidi- ja 4R- hydroksi-N- oksidimetaboliitit).

Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 10 mg ¹⁴C-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

Ikä

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

Solifenasiinin farmakokinetiikkaa ei ole vahvistettu lapsilla tai nuorilla

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Rotu ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Solifenasiinin AUC-arvo ja C_{max} eivät olleet merkitsevästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinialtistus oli merkitsevästi suurempi kuin verrokeilla (C_{max} noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja $t_{1/2}$ yli 60 % suurempi). Kreatiniinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä suhde. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa saavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), C_{max} ei muutu, AUC-arvo suurenee 60 %:lla ja $t_{1/2}$ kaksinkertaistuu. Solifenasiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista, fertiilitettä sekä alkion/sikiön kehitystä koskevista tutkimuksista sekä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittävässä tutkimuksessa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi, annoksesta riippuen, eloonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä merkitsevästi. Annoksesta riippuvaa lisääntyneitä 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

Hypromelloosi

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät lisäksi:

Keltainen rautaoksidi (E172)

10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit sisältävät lisäksi:

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Purkin avaamisen jälkeen tabletteja voidaan säilyttää kuusi kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletteja on saatavilla PVC/Al-läpipainopakkauksissa tai HDPE-purkeissa (joissa on polypropyleenikierrekorkki ja kuivatusainetta) pakattuna pahvirasiaan.

Pakkauskoot/läpipainopakkaus: 10, 20, 30, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot/purkkipakkaus: 30, 56, 60, 84, 90, 100 tai 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Solifenacin Sandoz 5 mg: 30558
Solifenacin Sandoz 10 mg: 30559

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.09.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.04.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.09.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solifenacin Sandoz 5 mg filmdragerade tabletter
Solifenacin Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 49,04 mg laktos (som monohydrat)

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

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 98,09 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg: Ljusgula, runda filmdragerade tabletter märkta med ”05” på ena sidan.

10 mg: Ljusrosa, runda filmdragerade tabletter märkta med ”10” på ena sidan och brytskåran på andra sidan.

Den filmdragerade 10 mg tabletten kan delas i två lika stora doser.

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 och äldre

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

Specialgrupper:

Pediatrik population

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

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).

Nedsatt leverfunktion

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

Kraftiga hämmare av CYP450 3A4

Maximal dos av Solifenacin Sandoz 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 Sandoz ska tas oralt. Tabletterna får inte tuggas eller krossas och de ska sväljas hela med vätska. Läkemedlet kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Solifenacin Sandoz ska användas med försiktighet till patienter med:

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

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

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

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro studier har visat att solifenacin inte hämmar CYP 1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 från humana levermikrosomer vid terapeutiska koncentrationer. Det är därför osannolikt att solifenacin påverkar clearance för läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymmer.

Andra läkemedels effekter på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseras av CYP 3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), som är en kraftig hämmare av CYP 3A4, resulterade i en fördubbling av solifenacins AUC, medan ketokonazol i en dos på 400 mg/dag resulterade i en tredubbel ökning. Därför ska maximal dos av solifenacin 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 Sandoz har det inte påvisats någon farmakokinetisk interaktion mellan solifenacin och perorala antikonceptionsmedel av kombinationstyp (etinylestradiol/levonorgestrel).

Warfarin

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

Digoxin

Administrering av Solifenacin Sandoz 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. Solifenacin Sandoz rekommenderas varken under graviditet eller för kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

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

Tabell över biverkningar

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10000, <1/1000	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 Ändrad smakuppfattning	Yrsel* Huvudvärk*		
Ögon		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*
Hjärtat						Torsades de Pointes*, EKG QT- förlängning* Förmaks flimmer* Palpitationer* Takykardi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Nasal torrhet			Dysfoni*

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10000, < 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Obstipation Illamående Dyspepsi Buksmärtor	Gastroesofageal reflux Torr hals	Kolon-obstruktion Fekal inklämning (trög mage och hård avföring) Kräkningar*		Ileus* Magbesvär*
Lever och gallvägar						Leversjukdom* Onormala leverfunktionsprover*
Hud och subkutan vävnad			Torr hud	Pruritus* Hudutslag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliativ dermatit*
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Muskelsvaghet*
Njurar och urinvägar			Miktions-svårigheter	Urinretention		Nedsatt njurfunktion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet Perifert ödem			

* Biverkning som observerats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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 solifenacin kan ge allvarliga antikolinerga effekter. Den högsta dos solifenacin som givits till en enskild patient är 280 mg under en femtimmarsperiod. Detta gav förändrad mental status som dock inte krävde sjukhusvistelse.

Behandling

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

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

- Allvarlig central antikolinerg verkan som hallucinationer eller uttalad excitation behandlas med fysostigmin eller karbakol.
- Kramper eller uttalad excitation behandlas med benzodiazepiner.
- Respirationsinsufficiens behandlas med konstgjord andning.

- Takykardi behandlas med betablockerare.
- Urinretention behandlas med kateterisering.
- Mydriasis behandlas med pilokarpin ögondroppar och/eller placering av patienten i ett mörkt rum.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Solifenacin är en kompetitiv specifik kolinerg receptorantagonist.

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

	Placebo	Solifenacin 5 mg en gång dagligen	Solifenacin 10 mg en gång dagligen	Tolterodin 2 mg två gångar dagligen
Antal urinerings/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% ändring från baseline	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,004
Antal urge-episoder/24 timmar				

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

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

*p-värde för den parvisa jämförelsen med placebo

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Solifenacin metaboliseras huvudsakligen i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det finns dock alternativa metabolismvägar som kan bidra till solifenacins metabolism. Systemisk clearance ligger runt 9,5 l/timme och solifenacins terminala halveringstid är 45-68 timmar. Efter oral administrering har utöver

solifenacin en farmakologiskt aktiv (4R-hydroxi solifenacin) och tre inaktiva metaboliter (N-glucuronid, N-oxid och 4R-hydroxi-N-oxid av solifenacin) identifierats i plasma.

Elimination

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

Linjäritet/Icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Övriga särskilda populationer

Äldre

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

Solifenacins farmakokinetik har inte studerats hos barn och ungdomar.

Kön

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av kön.

Etnicitet

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av etnicitet.

Nedsatt njurfunktion

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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepad dosering, fertilitet, embryo-/fosterutveckling, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid pre- och postnatala studier av utvecklingen hos möss, orsakade solifenacinbehandling av modern under laktation en dosberoende minskning av överlevnadsfrekvensen efter födelsen, minskad vikt hos ungarna och kliniskt betydelsefull långsammare fysisk utveckling.

Dosrelaterat ökad dödlighet utan föregående kliniska tecken förekom hos juvenila möss behandlade från dag 10 eller 21 efter födelse med doser som uppnådde farmakologisk effekt och båda grupperna hade högre dödlighet jämfört med vuxna möss. Hos juvenila möss behandlade från dag 10 efter födelsen var plasmaexponeringen högre än hos vuxna möss; från dag 21 efter födelsen och framåt, var den systemiska

exponeringen jämförbar med vuxna möss. De kliniska implikationerna av den ökade dödligheten hos juvenila möss är inte kända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Pregelatiniserad majsstärkelse

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol 6000

Talk

Titandioxid (E171)

5 mg filmdragerade tabletter innehåller:

Gul järnoxid (E 172)

10 mg filmdragerade tabletter innehåller:

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet av burk: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/aluminium eller HDPE-burkar (med skruvlock av polypropylen och torkmedel) förpackade i kartonger.

Förpackningsstorlekar/blisterförpackning: 10, 20, 30, 90 eller 100 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar/polyetylenburk: 30, 56, 60, 84, 90, 100 eller 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Solifenacin Sandoz 5 mg: 30558
Solifenacin Sandoz 10 mg: 30559

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.09.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 29.04.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.09.2021