

## **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 tihtyneen 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 solifenasiinisukinaatin enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin muita potentteja 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 1 %: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 solifenasiinisukinaattihoitoa, 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<br>kystiitti                             |   |   |   |
| Immuunijärjestelmä                            |                        |   |  |   |   | anafylaktinen reaktio*  |
| Aineenvaihdunta ja ravitus                    |                        |   |  |   |   | vähentynyt ruokahalu*<br>hyperkalemia*  |
| Psyykkiset häiriöt                            |                        |   |  |   | hallusinaatiot*<br>sekavuus*                                | delirium*   |
| Hermosto                                      |                        |   | uneliaisuus<br>makuhäiriöt                                 | heitehuimaus*,<br>päänsärky*  |   |   |
| Silmät  |                        | näön hämärtyminen   | silmien kuivuminen   |   |   | glaukooma*  |
| Sydän   |                        |   |  |   |   | torsades de pointes*<br>pidentynyt QT-aika<br>EKG:ssa*<br>eteisvärinä*<br>sydämentykytys*<br>takykardia |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      |                        |   | nenän kuivuminen   |   |   | dysfonia*   |
| Ruoansulatuselimistö                          | suun kuivuminen        | ummetus<br>pahoinvointi<br>ruoansulatushäiriöt<br>vatsakipu | gastroesofageaalinen<br>refluksitauti<br>kurkun kuivuminen | paksusuolen obstrukti<br>ulosteen pakkautuminen<br>peräsuoleen,<br>oksentelu* |   | suolen tukkeuma*<br>vatsavaivat*  |
| Maksa ja sappi                                |                        |   |  |   |   | maksan toimintahäiriö*<br>poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*                                  |
| Iho ja ihonalainen kudus                      |                        |   | ihon kuivuminen  | kutina*,<br>ihottuma*   | monimuotoinen punavihoittuma*<br>urtikaria*,<br>angioedeema | hilseilevä ihottuma*  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |                        |   |  |   |   | lihaseikkous*   |
| Munuaiset ja virtsatie                        |                        |   | virtsaamisvaikeudet  | virtsaumpi  |   | munuaistoiminnan heikkeneminen*   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |                        |   | väsytys<br>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](http://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 lääkehiiltä. Mahahuuhtelusta on hyötyä, jos se tehdään tunnin kuluessa, mutta potilasta ei tule oksennuttaa.

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, oireita voidaan hoitaa seuraavasti:

- Vaikeat sentraaliset antikolinergiset vaikutukset, kuten hallusinaatiot tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan fysostigmiinilla tai karbakolilla.
- Kouristukset tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan bentsodiatsepiineilla.
- Hengitysvajaus: hoidetaan avustamalla hengitystä.
- Takykardia: hoidetaan beetasalpaajalla.
- Virtsaumpi: hoidetaan katetroimalla.
- 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, tihentyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD08.

### Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonisti.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M<sub>3</sub>-alatyypin. Farmakologiset tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* osoittavat, että solifenasiini on muskariini-M<sub>3</sub>-alatyypin

reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiiniin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonistiksi, 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*

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



|   |        |         |         |         |
|---|--------|---------|---------|---------|
| p-arvo*                                     |        | < 0,001 | < 0,001 | 0,009   |
| <b>Nokturiakertojen määrä / 24 h</b>        |        |         |         |         |
| Keskimääräinen lähtötaso                    | 1,8    | 2,0     | 1,8     | 1,9     |
| Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta     | 0,4    | 0,6     | 0,6     | 0,5     |
| Muutos (%) lähtötasosta                     | (22 %) | (30 %)  | (33 %)  | (26 %)  |
| n   | 1005   | 494     | 1035    | 232     |
| p-arvo*                                     |        | 0,025   | < 0,001 | 0,199   |
| <b>Virtsan määrä / virtsaamiskerta</b>      |        |         |         |         |
| Keskimääräinen lähtötaso                    | 166 ml | 146 ml  | 163 ml  | 147 ml  |
| Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta   | 9 ml   | 32 ml   | 43 ml   | 24 ml   |
| Muutos (%) lähtötasosta                     | (5 %)  | (21 %)  | (26 %)  | (16 %)  |
| n   | 1135   | 552     | 1156    | 250     |
| p-arvo*                                     |        | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| <b>Inkontinenssi-vaippojen määrä / 24 h</b> |        |         |         |         |
| Keskimääräinen lähtötaso                    | 3,0    | 2,8     | 2,7     | 2,7     |
| Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta     | 0,8    | 1,3     | 1,3     | 1,0     |
| Muutos (%) lähtötasosta                     | (27 %) | (46 %)  | (48 %)  | (37 %)  |
| n   | 238    | 236     | 242     | 250     |
| p-arvo*                                     |        | < 0,001 | < 0,001 | 0,010   |

Huom.: Neljässä tutkimuksessa käytettiin 10 mg:n solifenasiinisuksinaattiannosta sekä 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 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Solifenasiinisuksinaattitablettien oton jälkeen solifenasiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–8 tunnissa.  $T_{max}$  ei riipu annoksesta.  $C_{max}$  ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen, kun annos on 5–40 mg.

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

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  $\alpha$ 1-glykoproteiiniin.

## Biotransformaatio

Solifenasiini metaboloituu suuressa määrin maksassa, ensisijaisesti sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta. On myös vaihtoehtoisia metaboliareittejä, jotka saattavat osallistua solifenasiinin metaboliaan. Solifenasiinin systeeminen puhdistuma on noin 9,5 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika 45–68 tuntia. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen plasmassa on tunnistettu solifenasiinin lisäksi yksi farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (4R-hydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (N-glukuronidi-, N-oksidi- ja 4R-hydroksi-N-oksidi metaboliitit).

## Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin kerta-annoksena 10 mg  $^{14}\text{C}$ -merkittyä solifenasiinia, noin 70 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 23 % ulosteesta 26 vuorokauden aikana. Noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomana vaikuttavana aineena, noin 18 % N-oksidi metaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidi metaboliittina 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 merkittävänä.

Solifenasiinin farmakokinetiikkaa lapsilla tai nuorilla ei ole varmistettu.

### *Sukupuoli*

Sukupuoli ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

### *Rotu*

Rotu ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Solifenasiinin AUC-arvo ja  $C_{\max}$  eivät olleet merkittävästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min) solifenasiinia- $t_{\max}$  oli merkittävästi suurempi kuin verrokeilla ( $C_{\max}$  noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja  $t_{1/2}$  yli 60 % suurempi). Kreatiniinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkittävä 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 tutkimuksessa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi – annoksesta riippuen – poikasten syntymänjälkeistä eloonjääneisyyttä, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä kliinisesti merkityksellisesti. Annoksesta riippuvaa lisääntynyttä kuolleisuutta – ilman edeltäviä kliinisiä merkkejä – todettiin nuorilla hiirillä, joita hoidettiin 10. tai 21. päivästä syntymän jälkeen käyttäen annoksia, joilla saavutettiin farmakologinen teho. Molemmissa ryhmissä kuolleisuus oli suurempi kuin täysikasvaisilla hiirillä. Nuorilla hiirillä, joita hoidettiin postnataalisesti 10. päivästä alkaen, plasman lääkeainealtistus oli suurempi kuin täysikasvaisilla hiirillä. 21. syntymän jälkeisestä päivästä lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin täysikasvaisilla 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:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.10.2018