

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin Accord 5 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Solifenacin Accord 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 3,8 mg solifenasiinia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 7,5 mg solifenasiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 105,5 mg / 100,5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Solifenacin Accord 5 mg kalvopäällysteinen tabletti: vaaleankeltainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 7,1 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EG” ja toisella puolella ”1”.

Solifenacin Accord 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: vaaleanpunainen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 7,1 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”EG” ja toisella puolella ”2”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Solifenacin Accord on tarkoitettu yliaktiivisesta virtsarakosta johtuvan pakkoinkontinenssin ja/tai tihentyneen virtsaamistarpeen ja virtsapakon oireenmukaiseen hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset, iäkkäät mukaan lukien*

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

Erityisryhmät:

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 30 ml/min). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq$  30 ml/min), tulee hoitaa varoen, ja maksimiannos on 5 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Solifenasiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on virtsaumpi, vaikea gastrointestinaalinen sairaus (mukaan lukien toksinen megakoolon), myasthenia gravis tai ahdaskulmaglaukooma tai joilla näiden tilojen riski on kohonnut.
- 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 Accord -hoidon aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Solifenacin Accord -valmistetta tulee käyttää varoen seuraavissa tapauksissa:

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

QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (Torsades de Pointes) on raportoitu potilailla, joilla on tähän liittyviä riskitekijöitä, kuten aiemmin todettu pitkä QT -oireyhtymä sekä hypokalemia.

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

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

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

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

Solifenacin Accord -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 Accord -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 Accord -valmisteen enimmäisannos on 5 mg annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin muita potenteja 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*

Solifenasiinin käytön yhteydessä solifenasiinin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

#### *Varfariini*

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

#### *Digoksiini*

Solifenasiini 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 hedelmällisyyteen, alkion/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3).

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Valmistetta tulee määrätä varoen raskaana oleville naisille.

#### Imetys

Solifenasiinin erittymisestä ihmisen maitoon ei ole tietoa. Hiirillä solifenasiini ja/tai sen metaboliitit erittyivät maitoon ja aiheuttivat vastasyntyneille poikasille annoksesta riippuvaisesti kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3). Siksi Solifenacin Accord -valmisteen käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyystietoja ei ole saatavilla.

### **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 Solifenacin Accord saattaa aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka ovat (yleensä) lieviä tai kohtalaisia. Antikolinergisten haittavaikutusten esiintymistiheys on annosriippuvainen.

Solifenacin Accord -valmisteen 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 lumevalmistetta. 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 solifenasiinia, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

#### Haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\leq 1/10$ )	Yleinen ( $\leq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\leq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Harvinaisen ( $\leq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Hyvin harvinaisen ( $< 1/10\ 000$ )	Tunte maton (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						Torsade de Pointes* Pidentynyt QT-aika EKG:ssa* Eteisvärinä* Sydämentykytys* Takykardia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ummetus Pahoinvointi Dyspepsia Vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluksitauti Kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio Ulosteen pakkautuminen peräsuoleen Oksentelu*		Suolen tukkeuma* Vatsavaivat*
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö* Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≤ 1/10)	Yleinen (≤ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (≤ 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudus			Ihon kuivuminen	Kutina*, ihottuma*	Monimuotoinen punavihoittuma* Urtikaria* Angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihashaikkous*
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaisvaikutukset	Virtsaumpi		Munuaistoiminnan heikkeneminen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Uupumus Perifeerinen turvotus			

\* todettu markkinoille tulon jälkeen

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Hoito

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

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, yliannostusoireita voidaan hoitaa seuraavasti:

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

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

Kuten muidenkin muskariinireseptorien antagonistien kohdalla, yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaisiin, joilla QT-aika on pidentynyt (esim. hypokaleemiaa ja bradykardiaa sairastavat ja QT-väliä pidentäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät) ja joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsaelinten sairauksien lääkkeet; tihentyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04B D08.

#### Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonist.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylkoliini 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 antagonist, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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 lumevalmisteeseen verrattuna. Valmisteen teho alkoi viikon sisällä hoidon aloittamisesta, ja stabilisoitui 12 viikon aikana. Avoimessa pitkäaikaistutkimuksessa osoitettiin, että valmisteen teho pysyi samana vähintään 12 kuukauden ajan. 12 viikon hoidon jälkeen oireet olivat hävinneet noin 50 %:lla potilaista, joilla oli ollut inkontinenssi ennen hoidon aloittamista, ja lisäksi 35 %:lla potilaista virtsaamistiheys väheni alle 8 virtsaamiskertaan päivässä. Yliaktiivisen rakon oireiden hoito myös vaikutti myönteisesti useisiin elämänlaadun mittareihin, kuten koettuun yleiseen terveydentilaan, inkontinenssin vaikutukseen, roolirajoituksiin, fyysisiin ja sosiaalisiin rajoituksiin, tunnetiloihin, oireiden vaikeusasteeseen, vaikeusasteiden mittareihin ja uneen/energisyteen.

*Tulokset (yhdistetyt tiedot) neljästä kontrolloidusta vaiheen 3 tutkimuksesta, joissa hoito kesti 12 viikkoa*

	Lumevalmiste	Solifenasiini suksinaatti 5 mg kerran päivässä	Solifenasiini suksinaatti 10 mg kerran päivässä	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
<b>Virtsaamiskertojen määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,4	2,3	2,7	1,9
muutos (%) lähtötasosta	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
	1 138	552	1 158	250

n		< 0,001	< 0,001	0,004
p-arvo*				
<b>Virtsapakkokertojen määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	2,0 (32 %)	2,9 (49 %)	3,4 (55 %)	2,1 (39 %)
muutos (%) lähtötasosta	1 124	548	1 151	250
n		< 0,001	< 0,001	0,031
p-arvo*				
<b>Inkontinenssikertojen määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,1 (38%)	1,5 (58 %)	1,8 (62 %)	1,1 (48%)
muutos (%) lähtötasosta	781	314	778	157
n		< 0,001	< 0,001	0,009
p-arvo*				
<b>Nokturiakertojen määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,4 (22%)	0,6 (30 %)	0,6 (33%)	0,5 (26 %)
muutos (%) lähtötasosta	1005	494	1 035	232
n		0,025	< 0,001	0,199
p-arvo*				
<b>Virtsan määrä</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	9 ml (5 %)	32 ml (21 %)	43 ml (26 %)	24 ml (16 %)
muutos (%) lähtötasosta	1 135	552	1 156	250
n		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p-arvo*				
<b>Käytettyjen siteiden määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,8 (27 %)	1,3 (46 %)	1,3 (48 %)	1,0 (37 %)
muutos (%) lähtötasosta	238	236	242	250
n		< 0,001	< 0,001	0,010
p-arvo*				

Huomautus: Neljässä avaintutkimuksessa käytettiin solifenasiinisuksinaatin 10 mg:n annosta sekä lumevalmistetta. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös solifenasiinisuksinaatin 5 mg:n annosta ja yhdessä tutkimuksessa annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti päivässä. Kaikissa tutkimuksissa ei arvioitu kaikkia parametreja ja hoitoryhmiä. Siksi esitetyissä potilasmäärissä voi olla eroja parametrien ja hoitoryhmien välillä.

\* P-arvo lumevalmisteseen verrattuna.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Solifenasiinin oton jälkeen solifenasiinin huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3–8 tunnissa.  $T_{max}$  ei riipu annoksesta.  $C_{max}$  ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen, kun annos on 5–40 mg. Absoluuttinen biologinen 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  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

### Muut erityisryhmät

#### Iäkkäät

Annoksen muuttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. Vanhuksilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus solifenasiinille (AUC-arvo) solifenasiinisinaatin 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 varmistettu lasten ja nuorten hoidossa.

#### 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  $\geq 30$  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 selvittämissä tutkimuksissa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi annosriippuvaisesti eloonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä merkitsevästi.

Annoksesta riippuvaa lisääntynyttä kuolleisuutta – ilman edeltäviä kliinisiä merkkejä – todettiin nuorilla hiirillä, joita hoidettiin 10. tai 21. päivästä syntymän jälkeen käyttäen annoksia, joilla saavutettiin farmakologinen teho. Molemmissa ryhmissä kuolleisuus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Nuorilla hiirillä, joita hoidettiin postnataalisesti 10. päivästä alkaen, plasman lääkeainealtistus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Päivästä 21 lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin aikuisilla hiirillä. Nuorten hiirten lisääntyneen kuolleisuuden aiheuttamia kliinisiä seuraamuksia ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hypromelloosi (3 cps) (E464)

Magnesiumstearaatti (E572)

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi (5 cps) (E464)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 6000 (E1521)

Keltainen rautaoksidi (E172) (5 mg tabletti)

Punainen rautaoksidi (E172) (10 mg tabletti)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu PVC/PVdC/-alumiini-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ja 200 tablettiä läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Hollanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

MT nr: 33698  
MT nr: 33699

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.04.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.08.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.01.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solifenacin Accord 5 mg filmdragerade tabletter  
Solifenacin Accord 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(n) med känd effekt

Laktosmonohydrat 5 mg: 105,5 mg, 10 mg: 100,5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Solifenacin Accord 5 mg filmdragerade tabletter: Ljusbula, runda, cirka 7,1 mm i diameter, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "EG" på ena sidan och "1" på andra sidan.

Solifenacin Accord 10 mg filmdragerade tabletter: Ljusrosa, runda, cirka 7,1 mm i diameter, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "EG" på ena sidan och "2" på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Solifenacin Accord är avsett för symptomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad urineringsfrekvens och trängning som kan uppstå hos patienter med överaktiv blåsa.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna, inklusive äldre:*

Rekommenderad dos är 5 mg solifenacinsuccinat en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 10 mg solifenacinsuccinat en gång dagligen.

Särskilda populationer:

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig till äldre.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Det krävs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance >30 ml/min). Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤30 ml/min) ska behandlas med försiktighet och inte ges mer än 5 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (Child-Pugh-poäng 7 till 9) ska behandlas med försiktighet och inte ges mer än 5 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter behandlade med potenta cytokrom P450 3A4-hämmare*

Maximal dos Solifenacin Accord ska begränsas till 5 mg vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra potenta CYP3A4-hämmare, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se avsnitt 4.5).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Solifenacin Accord för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Solifenacin Accord ska således inte användas till barn och ungdomar.

#### Administreringssätt

Solifenacin Accord ska tas oralt och tablettorna ska sväljas hela med vätska. De kan tas med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Solifenacin är kontraindicerat hos patienter med urinretention, svår mag-tarmsjukdom (inklusive toxisk megakolon), myastenia gravis eller trångvinkelglaukom och hos patienter med som löper risk för dessa tillstånd
- Patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2)
- Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)
- Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion och som får behandling med en potent CYP3A4-hämmare, t.ex. ketokonazol (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Andra orsaker till frekvent urinering (hjärtsvikt eller njursjukdom) ska kontrolleras innan behandling med Solifenacin Accord påbörjas. Om patienten har urinvägsinfektion ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Solifenacin Accord ska användas med försiktighet till patienter med:

- kliniskt signifikant blåsobstruktion med risk för urinretention
- gastrointestinala obstruktiva tillstånd
- risk för nedsatt gastrointestinal motilitet
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min, se avsnitt 4.2, och 5.2); doserna till dessa patienter bör inte överskrida 5 mg
- måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng mellan 7 och 9, se avsnitt 4.2, och 5.2): doserna till dessa patienter bör inte överskrida 5 mg
- samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare, t.ex. ketokonazol (se avsnitt 4.2 och 4.5)
- hiatusbräck/gastroesofageal reflux och/eller patienter som samtidigt tar läkemedel (t.ex. bisfosfonater) som kan orsaka eller förvärra esofagit
- autonom neuropati.

QT-förlängning och torsade de pointes har observerats hos patienter med riskfaktorer, t.ex. befintligt långt QT-syndrom och hypokalemi.

Säkerhet och effekt har ännu inte fastställts hos patienter med en neurogen orsak till detrusoröveraktivitet.

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

Angiödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos vissa patienter som står på solifenacinsuccinat. Om angiödem uppstår ska solifenacinsuccinat sättas ut och lämplig behandling och/eller åtgärder sättas in.

Anafylaktisk reaktion har rapporterats hos vissa patienter behandlade med solifenacinsuccinat. Hos patienter som drabbas av anafylaktiska reaktioner ska solifenacinsuccinat sättas ut och lämplig behandling och/eller åtgärder sättas in.

Den maximala effekten av Solifenacin Accord kan fastställas tidigast efter 4 veckor.

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

##### Farmakologiska interaktioner

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antikolinerga egenskaper kan resultera mer uttalade terapeutiska effekter och fler biverkningar. Det ska gå cirka en vecka efter det att behandling med Solifenacin Accord har avslutats innan en annan antikolinerg behandling påbörjas. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan vara nedsatt vid samtidig administrering av kolinerga receptoragonister.

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

##### Farmakokinetiska interaktioner

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

##### Effekter av andra läkemedel på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), en potent CYP3A4-hämmare, resulterade i en tvåfaldig ökning av AUC för solifenacin, medan ketokonazol i en dos på 400 mg/dag resulterade i en trefaldig ökning. Maximal dos Solifenacin Accord ska begränsas till 5 mg vid samtidig användning med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra potenta CYP3A4-hämmare, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med solifenacin och en potent CYP3A4-hämmare är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Effekterna av enzyminduktion på solifenacins farmakokinetik och dess metaboliter har inte studerats och inte heller effekten på solifenacin av CYP3A4-substrat med högre affinitet. Eftersom solifenacin metaboliseras av CYP3A4 är farmakokinetiska interaktioner möjliga med andra CYP3A4-substrat med högre affinitet (t.ex. verapamil, diltiazem) och CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

##### Effekter av solifenacin på andra läkemedels farmakokinetik

##### *P-piller*

Intag av solifenacin visade ingen farmakokinetisk interaktion mellan solifenacin och p-piller av kombinationstyp (etinylöstradiol/levonorgestrel).

##### *Warfarin*

Intag av solifenacin ändrade inte farmakokinetiken för R-warfarin eller S-warfarin eller deras effekt på protrombintid.

#### *Digoxin*

Intag solifenacin visade ingen effekt på farmakokinetiken för digoxin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från kvinnor som blivit gravida under tiden de tagit solifenacin. Djurstudier visar inga direkta skadliga effekter på fertilitet, embryo- eller fosterutveckling eller förlossning (se avsnitt 5.3).

Risken för människa är okänd. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

#### Amning

Det finns inga data om utsöndring av solifenacin i bröstmjölk. 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 Accord ska därför inte användas under amning.

#### Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

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

Solifenacin kan, liksom övriga antikolinergika, orsaka 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 Solifenacin Accord orsaka antikolinerga biverkningar av (i allmänhet) lätt eller måttlig svårighetsgrad. Frekvensen av antikolinerga biverkningar är dosrelaterad.

Den vanligaste biverkningen rapporterad med solifenacin var muntorrhet. Det uppkom hos 11 % av patienterna 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. Muntorrheten var vanligtvis lätt och ledde endast i undantagsfall till att behandlingen avbröts. Generellt var följsamhet med läkemedlet mycket hög (cirka 99 %) och cirka 90 % av patienterna som behandlades med solifenacin fullföljde hela studieperioden på 12 veckor.

#### Tabell över biverkningar

<b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥1/10)</b>	<b>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Cystit			
Immunsystemet						Anafylaktisk reaktion*

MedDRA-klassificering av organsystem	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)
Metabolism och nutrition						Nedsatt aptit* Hyperkalemi*
Psykiatriska störningar					Hallucinationer* Förvirringstillstånd*	Delirium*
Centrala och perifera nervsystemet			Somnolens Dysgeusi	Yrsel* Huvudvärk*		
Ögonbesvär		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*
Hjärtat						Torsades de pointes* QT-förlängning på EKG* Förmaksflimmer* Palpitationer* Takykardi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Nästorrh			Dysfoni*
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Förstoppning Illamående Dyspepsi Buksmärta	Gastroesofageal refluxsjukdom Torr hals	Kolonobstruktion Fekal impaktion Kräkningar*		Ileus* Obehag i buken*
Lever och gallvägar						Lever sjukdom* Avvikande leverfunktionstester*
Hud och subkutan vävnad			Torr hud	Klåda*, utslag*	Erythema, multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliativ dermatit*
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Muskelsvaghet*
Njurar och urinvägar			Miktionsbesvär	Urinretention		Nedsatt njurfunktion*



MedDRA-klassificering av organsystem	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)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet Perifert ödem			

\*observerats efter godkännande för försäljning

#### 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Överdoser med solifenacinsuccinat kan leda till svåra antikolinerga effekter. Den högsta dos solifenacinsuccinat som av misstag getts till en enskild patient är 280 mg under en 5-timmarsperiod, som ledde till förändrad mental status som inte krävde sjukhusinläggning.

### Behandling

I fall av överdosering med solifenacinsuccinat ska patienten behandlas med aktivt kol.

Ventrikelsköljning är användbart om den görs inom 1 timme, men kräkning bör inte framkallas.

Liksom med övriga antikolinergika kan symtom behandlas på följande sätt:

- svåra centrala antikolinerga effekter som hallucinationer eller uttalad excitation behandlas med fysostigmin eller karbakol
- kramper eller uttalad excitation behandlas med bensodiazepiner
- andningsinsufficiens 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.

Vid överdosering ska, i likhet med med övriga antimuskarina medel, speciell uppmärksamhet ägnas åt patienter med känd risk för QT-förlängning (dvs. hypokalcemi, bradykardi och samtidig administration av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet) och relevanta befintliga hjärtsjukdomar (dvs. myokardischemi, arytm, kronisk hjärtsvikt).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska spasmolytiska, läkemedel vid urinträngning och urininkontinens, ATC-kod: G04B D08.

### Verkningsmekanism

Solifenacin är en kompetitiv specifik kolinerg receptorantagonist.

### Farmakodynamiska effekter

Urinblåsan är innerverad av parasympatiska kolinerga nerver. Acetylkinin drar samman den glatta detrusormuskulaturen via muskarina receptorer, av vilka M3-subtypen är den dominerande.

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 andra receptorer och jonkanaler som testats.

### Klinisk effekt och säkerhet

Behandling med solifenacin i doserna 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 doserna 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 visade att effekten kvarstod under minst 12 månader. Efter 12 veckors behandling var cirka 50 % av de patienter som led av inkontinens före behandlingen fria från inkontinensepisoder, och dessutom nådde 35 % av patienterna en urineringsfrekvens på mindre än 8 miktationer/dag. Behandling av symtomen vid överaktiv blåsa förbättrade även olika mått på livskvalitet (Quality of Life), t.ex. allmän hälsouppfattning, effekt av inkontinens, rollbegränsningar, fysiska begränsningar, sociala begränsningar, känslor, symtomens svårighetsgrad, mätning av svårighetsgrad (severity measures), sömn/energi.

*Resultat (poolade data) från 4 kontrollerade fas 3-studier med 12 veckors behandling*

	Placebo	Solifenacin-succinat 5 mg en gång dagligen	Solifenacin-succinat 10 mg en gång dagligen	Tolterodin 2 mg två gånger dagligen
<b>Antal miktationer/24 tim</b>				
Genomsnitt baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Genomsnittlig minskning från baseline	1,4 (12 %)	2,3 (19 %)	2,7 (23 %)	1,9 (16 %)
% förändring från baseline	1 138	552	1 158	250
n		<0,001	<0,001	0.004
p-värde*				
<b>Antal urinträngningsepisoder/24 tim</b>				
Genomsnitt baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Genomsnittlig minskning från baseline	2,0 (32 %)	2,9 (49 %)	3,4 (55 %)	2,1 (39 %)
% förändring från baseline	1 124	548	1151	250
n		<0,001	<0,001	0,031
p-värde*				
<b>Antal inkontinensepisoder/24 tim</b>				
Genomsnitt baseline	2,9	2,6	2,9	2,3

Genomsnittlig minskning från baseline % förändring från baseline n p-värde*	1,1 (38 %) 781	1,5 (58 %) 314 <0,001	1,8 (62 %) 778 <0,001	1,1 (48 %) 157 0,009
<b>Antal nokturiepisoder/24 tim</b>				
Genomsnitt baseline Genomsnittlig minskning från baseline % förändring från baseline n p-värde*	1,8 0,4 (22 %) 1005	2,0 0,6 (30 %) 494 0,025	1,8 0,6 (33 %) 1035 <0,001	1,9 0,5 (26 %) 232 0,199
<b>Tömd volym/miktion</b>				
Genomsnitt baseline Genomsnittlig ökning från baseline % förändring från baseline n p-värde*	166 ml 9 ml (5 %) 1 135	146 ml 32 ml (21 %) 552 <0,001	163 ml 43 ml (26 %) 1 156 <0,001	147 ml 24 ml (16 %) 250 <0,001
<b>Antal bindor/24 tim</b>				
Genomsnitt baseline Genomsnittlig minskning från baseline % förändring från baseline n p-värde*	3,0 0,8 (27 %) 238	2,8 1,3 (46 %) 236 <0,001	2,7 1,3 (48 %) 242 <0,001	2,7 1,0 (37 %) 250 0,010

Anm: I 4 av de avgörande studierna användes solifenacinsuccinat 10 mg och placebo. I 2 av de 4 studierna användes även solifenacinsuccinat 5 mg och i en av studierna inkluderades tolterodin 2 mg två gånger dagligen.

Alla parametrar och behandlingsgrupper har inte utvärderats i varje enskild studie. Därför kan antalet patienter avvika per parameter och behandlingsgrupp.

\*p-värde för den parvisa jämförelsen med placebo.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oralt intag av solifenacin tabletter uppnås maximal solifenacinkoncentration i plasma ( $C_{max}$ ) efter 3 till 8 timmar.  $t_{max}$  är oberoende av dosen.  $C_{max}$  och area under kurvan (AUC) ökar proportionellt med dosen från 5 mg till 40 mg. Absolut biotillgänglighet är cirka 90 %. Födointag påverkar inte  $C_{max}$  och AUC för solifenacin.

### Distribution

Solifenacins skenbara distributionsvolym är 600 liter efter intravenös administrering. En stor del av solifenacin (cirka 98 %) är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen  $\alpha_1$ -surt glykoprotein.

### Metabolism

Solifenacin metaboliseras huvudsakligen i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det finns dock alternativa vägar som kan bidra till solifenacins metabolism. Systemisk clearance ligger runt 9,5 l/timme och den terminala halveringstiden för solifenacin är 45-68 timmar. Efter oral administrering har förutom solifenacin en farmakologiskt aktiv (4R-hydroxisolifenacin) 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 (<sup>14</sup>C-märkt) utsöndras cirka 70 % av radioaktiviteten i urin och 23 % i feces under 26 dagar. I urinen utsöndras cirka 11 % av radioaktiviteten som oförändrad aktiv substans, cirka 18 % som N-oxidmetabolit, 9 % som 4R-hydroxi-N-oxidmetabolit och 8 % som 4R-hydroximetabolit (aktiv metabolit).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

### Andra särskilda populationer

#### Äldre

Dosjustering baserat på ålder är inte nödvändig. Studier på äldre har visat att exponering för 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 något långsammare hos äldre och den terminala halveringstiden var cirka 20 % längre hos äldre patienter. Dessa mindre skillnader ansågs 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 exponeringen signifikant för solifenacin högre än i kontrollgruppen med öknings av  $C_{max}$  på cirka 30 %, AUC på mer än 100 % och  $t_{1/2}$  på mer än 60 %. Ett statistiskt signifikant samband har påvisats mellan kreatininclearance och solifenacinclearance. Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter som genomgår hemodialys.

#### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 7 till 9) påverkas inte  $C_{max}$ , AUC ökar med mer än 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, allmäntoxicitet, fertilitet, embryo-/fosterutveckling, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid pre- och postnatale utvecklingsstudier på hos möss orsakade solifenacinbehandling av honan under laktation en dosberoende minskning av överlevnadsfrekvensen postpartum, minskad vikt hos ungarna och långsammare fysisk utveckling vid kliniskt relevanta nivåer.

Dosrelaterad ökad dödlighet utan föregående kliniska tecken förekom hos juvenila möss behandlade från dag 10 eller 21 efter födelsen med doser som nådde en 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 (3 cps) (E464)

Magnesiumstearat (E572)

#### Filmdragering

Hypromellos (5 cps) (E464)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Makrogol 6000 (E1521)

Gul järnoxid (E172) (för 5 mg)

Röd järnoxid (E172) (för 10 mg)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i PVC/PVdC-aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90,100 och 200 tabletter i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

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

MT nr: 33698

MT nr: 33699

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

Datum för det första godkännandet: 19.04.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 18.08.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

07.01.2022