

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solifenacin Sandoz 5 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Solifenacin Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Solifenacin Sandoz 5 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Yksi tabletti sisältää 5 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 3,8 mg solifenasiinia.  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (51,63 mg)

Solifenacin Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Yksi tabletti sisältää 10 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 7,5 mg solifenasiinia.  
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (103,25mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Solifenacin Sandoz 5 mg -tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on painettu merkintä 05.

Solifenacin Sandoz 10 mg -tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, 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 vanhukset*

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 vajaatoimintapotilaat*

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

kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), tulee hoitaa varoen, ja maksimiannos on 5 mg kerran päivässä (ks. kohta 5.2)

#### *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  $\leq 30$  ml/min; ks. kohdat 4.2 ja 5.2), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg
- kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9, ks. kohdat 4.2 ja 5.2), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg
- samanaikainen potentin CYP3A4-estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö (ks. 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö ei pidä käyttää tätä valmistetta.

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 (etinyliestradioli/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 Fertilitetti, raskaus ja imetys

### Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria haittavaikutuksia fertilitettiin, 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 lievä ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat Solifenacin Sandoz-valmistetta, jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

### Taulukko yhteenveto haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä-luokitus	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$	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*
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ummetus Pahoinvointi Ruoansulatushäiriöt Vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluksitauti Kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio Ulosteen pakkautuminen peräsuoleen Oksentelu*		Suolen tukkeuma* Vatsavaivat*
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö* Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*
Iho ja ihonalainen kudosis			Ihon kuivuminen	Kutina* Ihottuma*	Monimuotoinen Punavihoittuma*, Urtikaria* Angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihasteheikkous*
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaaamisvaikeudet	Virtsauampi		Munuaistoiminnan heikkentyminen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsytys Perifeerinen turvotus			

\* todettu markkinoille tulon jälkeen

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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

FI-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.
- Mydriasi: 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:* Virtsatiespasmolyytit, ATC-koodi: G04B D08.

#### Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonist.

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 solifenasiinin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonist, 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 myös vaikutti myönteisesti useisiin elämänlaadun mittareihin, kuten koettuun yleiseen terveydentilaan, inkontinenssin vaikutukseen, roolirajoituksiin, fyysisiin ja sosiaalisiin rajoituksiin, tunnetiloihin, oireiden vaikeusasteeseen, vaikeusasteiden mittareihin ja uneen/energisytyteen.

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

	Plasebo	Solifenasiini 5 mg kerran päivässä	Solifenasiini 10 mg kerran päivässä	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
<b>Virtsaamiskertojen määrä/24 h</b>				

Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,4	2,3	2,7	1,9
muutos (%) lähtötasosta	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,004
<b>Virtsapakkokertojen määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	2,0	2,9	3,4	2,1
muutos (%) lähtötasosta	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,031
<b>Inkontinenssikertojen määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,1	1,5	1,8	1,1
muutos (%) lähtötasosta	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,009
<b>Nokturiakertojen määrä/24 h</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	0,4	0,6	0,6	0,5
muutos (%) lähtötasosta	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-arvo*		0,025	< 0,001	0,199
<b>Virtsan määrä</b>				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
muutos (%) lähtötasosta	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Käytettyjen siteiden 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 solifenasiini 10 mg:n annosta sekä plaseboa. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös solifenasiiniin 5 mg:n annosta ja yhdessä tutkimuksessa annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti päivässä.

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

\* P-arvo plaseboon verrattuna

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Solifenasiinitablettien 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 (4R-hydroksisolifenasiini) 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

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

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista, fertilitteettiä 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, eolonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä merkittävästi. 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

Hypromelloosi

Esigelatinoitu tärkkelys

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172) (Solifenacin Sandoz 5 mg)

Punainen rautaoksidi (E172) (Solifenacin Sandoz 10 mg)

### **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.

### **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 tablettia

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä).

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **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**

28.09.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.07.2019