

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Solifenacin Sandoz 5 mg filmdrasjerte tabletter  
Solifenacin Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg solifenacinsuksinat som tilsvarer 3,8 mg solifenacin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 49,04 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg solifenacinsuksinat som tilsvarer 7,5 mg solifenacin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 98,09 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysegul, rund, filmdrasjert tablett merket med 05 på en side.

Lyserosa, rund, filmdrasjert tablett merket med 10 på en side og delestrek på anden side.

Solifenacin Sandoz 10 mg filmdrasjert tablett kan deles i like doser.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjon(er)

Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

*Voksne, inkludert eldre:*

Anbefalt dose er 5 mg solifenacinsuksinat én gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg solifenacinsuksinat én gang daglig etter behov.

Spesiell populasjon:

*Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Solifenacin Sandoz hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Solifenacin Sandoz bør derfor ikke brukes til barn.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/minutt). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq$  30 ml/minutt) må behandles med forsiktighet, og dosen må ikke overstige 5 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7-9) må behandles med forsiktighet, og dosen må ikke overstige 5 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

#### *Potente cytokrom P450 3A4-hemmere*

Den maksimale dosen av Solifenacin Sandoz bør begrenses til 5 mg ved samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP3A4-hemmere, f.eks. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol (se pkt. 4.5).

#### Administrasjonsmåte

Solifenacin sandoz bør tas oralt uten å tygge eller knuse tablettene og skal svelges med væske. De kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Solifenacin er kontraindisert hos pasienter:

- med urinretensjon, alvorlig gastrointestinal sykdom (inkludert toksisk megakolon), myasthenia gravis eller trangvinklet glaukom og hos pasienter som står i fare for å utvikle disse sykdommene
- som er overfølsomme overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 5.2)
- med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2)
- med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon som behandles med en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Andre årsaker til hyppig vannlating (hjertesvikt eller nyresykdom) bør vurderes før behandling med Solifenacin Sandoz. Ved urinveisinfeksjon bør egnet antibakteriell behandling innledes.

Solifenacin Sandoz bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- klinisk signifikant blæreobstruksjon med risiko for urinretensjon
- gastrointestinale obstruktive sykdommer
- risiko for nedsatt gastrointestinal motilitet
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq$  30 ml/minutt, se pkt. 4.2 og 5.2). Dosen bør ikke overstige 5 mg én gang daglig.
- moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7-9) (se pkt. 4.2 og 5.2). Dosen bør ikke overstige 5 mg én gang daglig.

- samtidig bruk av en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.2 og 4.5)
- hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller som samtidig tar legemidler (som f.eks. bisfosfonater) som kan forårsake eller føre til en forverring av øsofagitt
- autonom nevropati.

Angioødem med luftveisobstruksjon er rapportert hos noen pasienter som tar solifenacin. Dersom angioødem oppstår, bør behandling med solifenacin seponeres og passende behandling og/eller tiltak iverksettes.

Sikkerhet og effekt er ennå ikke undersøkt hos pasienter med en nevrogen årsak til detrusor-overaktivitet.

QT-forlengelse og Torsade de Pointes er observert hos pasienter med risikofaktorer, slik som eksisterende langt QT-syndrom og hypokalemi.

Anafylaktisk reaksjon er rapportert hos noen pasienter behandlet med solifenacin. Hos pasienter som utvikler anafylaktiske reaksjoner, bør solifenacin seponeres og passende behandling og/eller tiltak iverksettes.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Den maksimale effekten av Solifenacin Sandoz kan tidligst forventes etter 4 ukers behandling.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### Farmakologiske interaksjoner

Samtidig behandling med andre legemidler som har antikolinerge egenskaper, kan føre til mer uttalt terapeutisk effekt og flere bivirkninger. Det bør gå ca. 1 uke mellom avsluttet behandling med Solifenacin Sandoz før en annen antikolinerg behandling innledes. Solifenacins terapeutiske effekt kan bli redusert ved samtidig administrering av kolinerge reseptoragonister.

Solifenacin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer den gastrointestinale motiliteten, f.eks. metoklopramid og cisaprid.

##### Farmakokinetiske interaksjoner

In vitro-studier har vist at solifenacin ikke hemmer CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 fra humane levermikrosomer ved terapeutiske konsentrasjoner. Derfor er det ikke sannsynlig at solifenacin påvirker clearance av legemidler som metaboliseres av disse CYP-enzymene.

##### Andre legemidlers virkning på solifenacins farmakokinetikk

Solifenacin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), en potent CYP3A4-hemmer, førte til en dobling av solifenacins AUC, mens ketoconazol i en dose på 400 mg/dag førte til en tredobling. Derfor bør den maksimale dosen av Solifenacin Sandoz begrenses til 5 mg ved samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se pkt. 4.2). Samtidig behandling med solifenacin og en potent CYP3A4-

hemmer er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Virkningen av enzyminduksjon på farmakokinetikken til solifenacin og dets metabolitter er ikke like godt dokumentert som virkningen av CYP3A4-substrater med høyere affinitet eksponert for solifenacin. Da solifenacin metaboliseres av CYP3A4, er farmakokinetiske interaksjoner mulige med andre CYP3A4-substrater med høyere affinitet (f.eks. verapamil, diltiazem) og CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, fenytoin, carbamazepin).

#### Solifenacins virkning på andre legemidlers farmakokinetikk

##### *Perorale kontraseptiva*

Inntak av Solifenacin Sandoz har ikke vist farmakokinetisk interaksjon av solifenacin med perorale antikonseptiva (etinylostradiol/levonorgestrel).

##### *Warfarin*

Inntak av Solifenacin Sandoz endret ikke farmakokinetikken til R-warfarin eller S-warfarin eller deres effekt på protrombintid.

##### *Digoksin*

Inntak av Solifenacin Sandoz viste ingen effekt på farmakokinetikken til digoksin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data fra kvinner som er blitt gravide mens de behandles med solifenacin. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på fertilitet, embryonal/føtal utvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Solifenacin Sandoz anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

### Amming

Det finnes ikke tilgjengelige data om utskillelse av solifenacin i morsmelk hos mennesker. Hos mus ble solifenacin og/eller dets metabolitter utskilt i melk, og forårsaket en doseavhengig veksthemming hos neonatale mus (se pkt. 5.3). Bruk av Solifenacin Sandoz bør derfor unngås under amming.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Solifenacin Sandoz har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Da solifenacin, som andre antikolinergika, kan forårsake tåkesyn, og mer sjeldent, somnolens og fatigue (se pkt. 4.8), kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner påvirkes negativt.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Som følge av den farmakologiske effekten av solifenacin kan Solifenacin Sandoz forårsake antikolinerge bivirkninger av (vanligvis) mild eller moderat alvorlighetsgrad. Frekvensen av antikolinerge bivirkninger er

doserelatert. Den hyppigst rapporterte bivirkningen med solifenacin var munntørrehet, som forekom hos 11 % av de pasientene som ble behandlet med 5 mg én gang daglig, 22 % av de pasientene som ble behandlet med 10 mg én gang daglig, og 4 % av de pasientene som ble behandlet med placebo. Alvorlighetsgraden av munntørrehet var generelt mild og førte kun i noen tilfeller til at behandlingen ble seponert. Generelt var compliance svært høy (ca. 99 %), og ca. 90 % av pasientene behandlet med solifenacin fullførte hele studieperioden med 12 ukers behandling.

#### Bivirkningstabell

| MedDRA<br>organklasse<br>system                                       | <b>Svært<br/>vanlige</b><br>(≥1/10) | <b>Vanlige</b><br>(≥ 1/100 til<br><1/10) | <b>Mindre<br/>vanlige</b><br>(≥1/1000 til<br><1/100) | <b>Sjeldne</b><br>(≥1/10 000<br>til <1/1000) | <b>Svært<br/>sjeldne</b><br>(<1/10 000)            | <b>Ikke kjent</b><br><br>(kan ikke<br>anslås<br>utifra<br>tilgjengelige<br>data) |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse<br/>og<br/>parasittære<br/>sykdommer</b>                |                                     |                                          | Urinveis-<br>infeksjon<br>Cystitt                    |                                              |                                                    |                                                                                  |
| <b>Forstyrrelser<br/>i immun-<br/>systemet</b>                        |                                     |                                          |                                                      |                                              |                                                    | Anafylaktisk<br>reaksjon*                                                        |
| <b>Stoffskifte-<br/>og<br/>ernæringsb-<br/>etingede<br/>sykdommer</b> |                                     |                                          |                                                      |                                              |                                                    | Nedsatt<br>appetitt*<br>Hyperkalem<br>i*                                         |
| <b>Psykiatrisk<br/>e lidelser</b>                                     |                                     |                                          |                                                      |                                              | Hallusina-<br>sjoner*<br>Forvirrings-<br>tilstand* | Delirium*                                                                        |
| <b>Nevrolo-<br/>giske<br/>sykdommer</b>                               |                                     |                                          | Somnolens<br>Dysgeusi                                | Svimmelhet<br>*<br>Hodepine*                 |                                                    |                                                                                  |
| <b>Øyesykdom-<br/>mer</b>                                             |                                     | Tåkesyn                                  | Tørre øyne                                           |                                              |                                                    | Glaukom*                                                                         |
| <b>Hjertesyk-<br/>dommer</b>                                          |                                     |                                          |                                                      |                                              |                                                    | Torsade de<br>pointes*<br>QT-<br>forlengelse<br>ved EKG*<br>Atrie-               |

|                                                                  |             |                                                       |                                                |                                                    |                                                  |                                              |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                                  |             |                                                       |                                                |                                                    |                                                  | flimmer*<br>Palpitasjoner*<br>Takykardi*     |
| <b>Sykdommer i respirasjonssystemet, thorax og mediastinum</b>   |             |                                                       | Nasal tørrhet                                  |                                                    |                                                  | Dysphonia*                                   |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | Munntørrhet | Forstoppelse<br>Kvalme<br>Dyspepsi<br>Abdominalmerter | Gastroesofageale reflukssykdommer<br>Tørr hals | Obstruksjon i kolon<br>Fekal impaksjon<br>Oppkast* |                                                  | Ileus*<br>Abdominal ubehag*                  |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |             |                                                       |                                                |                                                    |                                                  | Lever sykdom*<br>Unormal leverfunksjonstest* |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |             |                                                       | Tørr hud                                       | Kløe*<br>Utslett*                                  | Erythema multiforme*<br>Urtikaria*<br>Angioødem* | Eksfoliativ dermatitt*                       |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |             |                                                       |                                                |                                                    |                                                  | Muskelsvakhet*                               |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |             |                                                       | Vannlatning<br>sbesvær                         | Urinretensjon                                      |                                                  | Nedsatt nyrefunksjon*                        |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |             |                                                       | Fatigue<br>Perifere ødemer                     |                                                    |                                                  |                                              |

\* observert etter markedsføring

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver

mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Overdosering med solifenacinsuksinat kan potensielt føre til alvorlige antikolinerge effekter. Høyeste dose solifenacinsuksinat som ved et uhell ble gitt til en pasient var 280 mg i løpet av 5 timer, det førte til endringer i mental status som ikke krevde sykehusinnleggelse.

### Behandling

Ved overdosering med solifenacinsuksinat bør pasienten behandles med aktivt kull. Ventrikkelskylling kan være nyttig dersom det utføres innen 1 time, men oppkast bør ikke fremprovoseres.

Som med andre antikolinerge midler kan symptomene behandles slik:

- alvorlige sentrale antikolinerge bivirkninger som hallusinasjoner eller uttalt eksitasjon behandles med fysostigmin eller karbakolin
- kramper eller uttalt eksitasjon behandles med benzodiazepiner
- respirasjonssvikt behandles med kunstig åndedrett
- takykardi behandles med betablokkere
- urinretensjon behandles med kateterisering
- mydriasis behandles med øyedråper som inneholder pilokarpin og/eller ved å plassere pasienten i et mørkt rom.

Som med andre antimuskarine legemidler bør man ved overdosering være spesielt oppmerksom på pasienter med kjent risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet) og relevante eksisterende hjertesykdommer (f.eks. myokardial iskemi, arytmi, kongestiv hjertesvikt).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot hyppig vannlatning og inkontinens, ATC-kode: G04B D08

### Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, spesifikk kolinerg reseptorantagonist.

Urinblæren innerveres av parasympatiske kolinerge nerver. Acetylkolin stimulerer kontraksjonen av den glatte muskulaturen i blæreveggen (detrusor) gjennom muskarine reseptorer, som hovedsakelig er av subtypen M3. In vitro og in vivo farmakologiske studier indikerer at solifenacin er en konkurrerende hemmer av muskarine reseptorer av subtypen M3. I tillegg viste solifenacin seg å være en spesifikk antagonist for muskarine reseptorer idet den viste lav eller ingen affinitet for diverse andre reseptorer og ionekanaler som ble testet.

### Farmakodynamisk effekt

Behandling med solifenacin i doser på 5 mg og 10 mg daglig er blitt undersøkt i flere dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos menn og kvinner med overaktiv blære.

Som vist i tabellen under gir både 5 mg og 10 mg solifenacin-doser statistisk signifikante forbedringer i primære og sekundære endepunkter sammenlignet med placebo. Effekten sees etter en ukes behandling og stabiliserer seg over en periode på 12 uker. En ublind et langtidsstudie viste at effekten opprettholdes i minst 12 måneder. Etter 12 ukers behandling var ca. 50 % av pasientene, som var plaget av inkontinens før behandlingen, fri for inkontinensepisoder, og 35 % av pasientene hadde en vannlatingsfrekvens på mindre enn 8 vannlatninger per dag. Behandling av symptomer på overaktiv blære resulterer også i forbedret livskvalitet som oppfattet allmennhelse, inkontinenseffekt, rollebegrensninger, fysiske begrensninger, sosiale begrensninger, følelser, alvorlighetsgrad av symptomer, alvorlighetsgrad av målinger, søvn/energi).

*Resultater (samlet data) fra 4 kontrollerte fase 3-studier ved behandling i 12 uker*

|                                                    | <b>Placebo</b> | <b>solifenacin<br/>5 mg én gang<br/>daglig</b> | <b>solifenacin<br/>10 mg én<br/>gang daglig</b> | <b>tolterodine<br/>2 mg to<br/>ganger daglig</b> |
|----------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Antall vannlatninger per 24 timer</b>           |                |                                                |                                                 |                                                  |
| Gjennomsnittlig referanseverdi                     | 11,9           | 12,1                                           | 11,9                                            | 12,1                                             |
| Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi       | 1,4            | 2,3                                            | 2,7                                             | 1,9                                              |
| %-endring fra referanseverdi                       | (12 %)         | (19 %)                                         | (23 %)                                          | (16 %)                                           |
| n                                                  | 1138           | 552                                            | 1158                                            | 250                                              |
| p-verdi*                                           |                | <0,001                                         | <0,001                                          | 0,004                                            |
| <b>Antall urge-episoder per 24 timer</b>           |                |                                                |                                                 |                                                  |
| Gjennomsnittlig referanseverdi                     | 6,3            | 5,9                                            | 6,2                                             | 5,4                                              |
| Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi       | 2,0            | 2,9                                            | 3,4                                             | 2,1                                              |
| %-endring fra referanseverdi                       | (32 %)         | (49 %)                                         | (55 %)                                          | (39 %)                                           |
| n                                                  | 1124           | 548                                            | 1151                                            | 250                                              |
| p-verdi*                                           |                | <0,001                                         | <0,001                                          | 0,031                                            |
| <b>Antall episoder av inkontinens per 24 timer</b> |                |                                                |                                                 |                                                  |
| Gjennomsnittlig referanseverdi                     | 2,9            | 2,6                                            | 2,9                                             | 2,3                                              |
| Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi       | 1,1            | 1,5                                            | 1,8                                             | 1,1                                              |
| %-endring fra referanseverdi                       | (38 %)         | (58 %)                                         | (62 %)                                          | (48 %)                                           |
| n                                                  | 781            | 314                                            | 778                                             | 157                                              |
| p-value*                                           |                | <0,001                                         | <0,001                                          | 0,009                                            |
| <b>Antall episoder av nokturni per 24 timer</b>    |                |                                                |                                                 |                                                  |
| Gjennomsnittlig referanseverdi                     | 1,8            | 2,0                                            | 1,8                                             | 1,9                                              |
| Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi       | 0,4            | 0,6                                            | 0,6                                             | 0,5                                              |
| %-endring fra referanseverdi                       | (22 %)         | (30 %)                                         | (33 %)                                          | (26 %)                                           |
| n                                                  | 1005           | 494                                            | 1035                                            | 232                                              |
| p-value*                                           |                | 0,025                                          | <0,001                                          | 0,199                                            |

|                                              | Placebo | solifenacin<br>5 mg én gang<br>daglig | solifenacin<br>10 mg én<br>gang daglig | tolterodine<br>2 mg to<br>ganger daglig |
|----------------------------------------------|---------|---------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Mengde av uttømmning per vannlating</b>   |         |                                       |                                        |                                         |
| Gjennomsnittlig referanseverdi               | 166 mL  | 146 mL                                | 163 mL                                 | 147 mL                                  |
| Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi | 9 mL    | 32 mL                                 | 43 mL                                  | 24 mL                                   |
| %-endring fra referanseverdi                 | (5 %)   | (21 %)                                | (26 %)                                 | (16 %)                                  |
| n                                            | 1135    | 552                                   | 1156                                   | 250                                     |
| p-value*                                     |         | <0,001                                | <0,001                                 | <0,001                                  |
| <b>Antall bind per 24 timer</b>              |         |                                       |                                        |                                         |
| Gjennomsnittlig referanseverdi               | 3,0     | 2,8                                   | 2,7                                    | 2,7                                     |
| Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi | 0,8     | 1,3                                   | 1,3                                    | 1,0                                     |
| %-endring fra referanseverdi                 | (27 %)  | (46 %)                                | (48 %)                                 | (37 %)                                  |
| n                                            | 238     | 236                                   | 242                                    | 250                                     |
| p-value*                                     |         | <0,001                                | <0,001                                 | 0,010                                   |

Merk: I 4 av studiene ble solifenacin 10 mg og placebo ble brukt. I 2 av de 4 studiene ble også solifenacin 5 mg brukt, og en av studiene omfattet tolterodin 2 mg to ganger per dag.  
Ikke alle parametere og behandlingsgrupper er vurdert i de enkelte studiene. Derfor kan antallet pasienter avvike per parameter og behandlingsgruppe.

\* p-verdi for parvis sammenligning med placebo.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon av solifenacin tabletter oppnås maksimal plasma-konsentrasjon ( $C_{max}$ ) av solifenacin etter 3-8 timer.  $T_{max}$  er uavhengig av dosen.  $C_{max}$  og arealet under kurven (AUC) øker proporsjonalt med dosen fra 5 mg til 40 mg. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 90 %.  $C_{max}$  og AUC for solifenacin påvirkes ikke av matinntak.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til solifenacin er 600 liter etter intravenøs administrasjon. En stor del av solifenacin (ca. 98 %) er bundet til plasmaproteiner, primært  $\alpha_1$ -syre- glykoprotein.

### Biotransformasjon

Solifenacin metaboliseres først og fremst i leveren av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Men det finnes alternative metaboliseringsveier, som kan bidra til metabolisme av solifenacin. Systemisk clearance av solifenacin er omtrent 9,5 l/time, og den terminale halveringstiden til solifenacin er 45-68 timer. Etter oral administrasjon er en farmakologisk aktiv (4R-hydroksy-solifenacin) og tre inaktive metabolitter (N-glukuronid, N-oksidi og 4R-hydroksy-N-oksidi av solifenacin) blitt identifisert i plasma i tillegg til solifenacin.

### Eliminasjon

Etter én enkelt administrasjon av 10 mg solifenacin ( $C^{14}$ -merket), utskilles ca. 70 % radioaktivitet via urin og 23 % via fæces i løpet av 26 dager. Via urinen skilles det ut ca. 11 % radioaktivitet i uforandret virkestoff, ca. 18 % som N-oksidi metabolitt, 9 % som 4R-hydroksy-N-oksidi metabolitt og 8 % som 4R-hydroksy metabolitt (aktiv metabolitt).

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken er lineær i det terapeutiske doseringsintervallet.

### Andre spesielle populasjoner

#### *Alder*

Dosejustering er ikke nødvendig basert på pasientens alder. Studier hos eldre har vist at eksponering med solifenacin angitt som AUC etter administrasjon av solifenacinsuksinat (5 mg og 10 mg én gang daglig) var lik hos friske eldre forsøkspersoner (mellom 65 og 80 år) og friske yngre forsøkspersoner (under 55 år). Den gjennomsnittlige absorpsjonshastigheten, angitt som  $t_{max}$ , var litt langsommere blant eldre, og den terminale halveringstiden var ca. 20 % lengre blant eldre forsøkspersoner. Disse små forskjellene anses ikke å være klinisk signifikante.

Solifenacins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos barn og unge.

#### *Kjønn*

Kjønn virker ikke inn på solifenacins farmakokinetikk.

#### *Rase*

Rase virker ikke inn på solifenacins farmakokinetikk.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Solifenacins AUC og  $C_{max}$  hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke signifikant forskjellig fra de verdiene som er funnet hos friske frivillige. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/minutt) er eksponeringen for solifenacin signifikant høyere enn i kontrollgruppen med økninger i  $C_{max}$  på ca. 30 %, AUC på mer enn 100 % og  $t_{1/2}$  på mer enn 60 %. Det er observert en statistisk signifikant sammenheng mellom kreatininclearance og solifenacinclearance. Solifenacins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter som får behandling med hemodialyse.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7-9) påvirkes ikke  $C_{max}$ , AUC øker med 60 % og  $t_{1/2}$  fordobles. Solifenacins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, fertilitet, emryofoetal utvikling, gentoksisitet og karsinogent potensiale. I studien av pre- og postnatal utvikling hos mus forårsaket behandling med solifenacin av mor under diegiving en doseavhengig lavere overlevelsrate postpartum, redusert vekt hos neonatale mus og en langsommere fysisk utvikling ved klinisk relevante nivåer.

Doserelatert forhøyet dødelighet uten forutgående kliniske tegn forekom hos unge mus som ble behandlet fra dag 10 eller 21 etter fødsel med doser som gav farmakologisk effekt, og begge grupper hadde høyere dødelighet enn voksne mus. Hos unge mus som ble behandlet fra dag 10 postnatalt, var plasmaeksposeringen høyere enn hos voksne mus; fra dag 21 postnatalt og utover var den systemiske eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen hos voksne mus. De kliniske implikasjonene av den økte dødeligheten hos unge mus er ikke kjent.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Hypromellose

maissstivelse, pregelatinisert

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol 6000

Talkum

Titandioksid (E171)

5 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også:

Jernoksid, gult (E172)

10 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også:

Jernoksid, rødt (E172)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning av HDPE-boks: 6 måneder.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

De filmdrasjerte tablettene er innpakket i PVC/Aluminum blistere eller i polyetylen (HDPE) bokser med polypropylen skrukork (tørkemiddel) pakket i kartong.

*Blisterpakninger:*

10, 20, 30, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter

*Pakninger med boks:*

30, 56, 60, 84, 90, 100 eller 250 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 12-8932

10 mg: 12-8933

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.05.2015

Dato for siste fornyelse: 29.04.2020

### **10. OPPDATERINGSDATO**

10.12.2020