

1. LEGEMIDLETS NAVN

Solifenacin Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter
Solifenacin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg solifenacinsuksinat, tilsvarende 3,8 mg solifenacin.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg solifenacinsuksinat, tilsvarende 7,5 mg solifenacin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: laktosemonohydrat 105,5 mg/100,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Solifenacin Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter: Lysegule, runde, ca. 7,1 mm i diameter, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, merket med "EG" på én side og "1" på den andre siden.

Solifenacin Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter: Lyserosa, runde, ca. 7,1 mm i diameter, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, merket med "EG" på én side og "2" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Solifenacin Accord er indisert til symptomatisk behandling av urgekontinens og/eller økt vannlatingsfrekvens og -trang 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 ved behov.

Spesielle populasjoner:

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/min). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) skal behandles med forsiktighet og få høyst 5 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Child-Pugh-score på 7 til 9) skal behandles med forsiktighet og få høyst 5 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pasienter behandlet med potente hemmere av cytokrom P450 (CYP) 3A4

Maksimaldosen av Solifenacin Accord skal begrenses til 5 mg ved behandling samtidig med ketakonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP3A4-hemmere, f.eks. ritonavir, nelfinavir eller itraconazol (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Solifenacin Accord-tabletten skal tas oralt, og skal svelges hel med væske. Den kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Solifenacin Accord er kontraindisert hos pasienter med urinretensjon, alvorlig gastrointestinal tilstand (inkludert toksisk megakolon), myasthenia gravis eller trangvinklet glaukom og hos pasienter med risiko for disse tilstandene.
- Pasienter som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 5.2).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon og som får behandling med en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Andre årsaker til hyppig vannlating (hjertesvikt eller nyresykdom) skal vurderes før behandling med Solifenacin Accord. Hvis pasienten har en urinveisinfeksjon, skal egnet antibakteriell behandling innledes.

Solifenacin Accord skal brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- klinisk signifikant obstruksjon av urinstrømmen fra blæren med risiko for urinretensjon.
- gastrointestinale obstruktive sykdommer.
- risiko for redusert gastrointestinal motilitet.
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min, se pkt. 4.2 og 5.2), og doser skal ikke overskride 5 mg for disse pasientene.
- moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score på 7 til 9, se pkt. 4.2 og 5.2), og doser skal ikke overskride 5 mg for disse pasientene.
- samtidig bruk av en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.2 og 4.5).
- hiatushernie/gastroøsofagal refluks og/eller som samtidig tar legemidler (f.eks. bisfosfonater) som kan forårsake eller forverre øsofagitt.
- autonom nevropati.

QT-forlengelse og torsade de pointes er observert hos pasienter med risikofaktorer, for eksempel eksisterende lang QT-tid-syndrom og hypokalemi.

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått enda hos pasienter med en nevrogen årsak til detrusoroveraktivitet.

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

Angioødem med luftveisobstruksjon er rapportert hos enkelte pasienter som behandles med solifenacinsuksinat. Hvis angioødem oppstår skal solifenacinsuksinat seponeres, og egnet behandling og/eller tiltak skal iverksettes.

Anafylaktisk reaksjon er rapportert hos enkelte pasienter behandlet med solifenacinsuksinat. Hos pasienter som utvikler anafylaktiske reaksjoner skal solifenacinsuksinat seponeres, og egnet behandling og/eller tiltak skal iverksettes.

Maksimaleffekten av Solifenacin Accord kan bestemmes tidligst etter 4 uker.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakologiske interaksjoner

Samtidig medisinerings med andre legemidler med antikolinerge egenskaper kan føre til mer betydelige terapeutiske effekter og bivirkninger. Et intervall på omtrent én uke skal benyttes etter seponering av Solifenacin Accord før annen antikolinerg behandling startes. Den terapeutiske effekten av solifenacin kan reduseres ved samtidig administrasjon av kolinerge reseptoragonister.

Solifenacin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer motiliteten til gastrointestinalkanalen, for eksempel metoklopramid og cisaprid.

Farmakokinetiske interaksjoner

Studier *in vitro* har vist at solifenacin ved terapeutiske konsentrasjoner ikke hemmer CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 fra humane levermikrosomer. Det er derfor usannsynlig at solifenacin vil endre clearance av legemidler metabolisert av disse CYP-enzymene.

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til solifenacin

Solifenacin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig administrasjon av ketokonazol (200 mg/døgn), en potent CYP3A4-hemmer, førte til en 2-ganger økning av AUC for solifenacin, mens ketokonazol ved en dose på 400 mg/døgn førte til en 3-ganger økning av AUC for solifenacin. Maksimaldosen av Solifenacin Accord skal derfor begrenses til 5 mg ved samtidig bruk med ketakonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling av solifenacin og en potent CYP3A4-hemmer er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Effektene av enzyminduksjon på farmakokinetikken til solifenacin og dets metabolitter er ikke undersøkt like godt som effekten av CYP3A4-substrater med høyere affinitet på solifenacineksponering. Siden solifenacin metaboliseres av CYP3A4, kan det oppstå farmakokinetiske interaksjoner med andre CYP3A4-substrater med høyere affinitet (f.eks. verapamil, diltiazem) og CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

Effekt av solifenacin på farmakokinetikken til andre legemidler

P-piller

Inntak av solifenacin viste ingen farmakokinetisk interaksjon av solifenacin på kombinasjons-p-piller (etinyløstradiol/levonorgestrel).

Warfarin

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

Digoksin

Inntak av solifenacin viste ingen effekt på farmakokinetikken til digoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av solifenacin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn på fertilitet, embryonal/føtal utvikling eller fødsel (se pkt. 5.3).

Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Forsiktighet skal utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ingen data på utskillelse av solifenacin i morsmelk hos mennesker. Hos mus ble solifenacin og/eller dets metabolitter utskilt i melk, og forårsaket en doseavhengig nedsatt vekstutvikling hos neonatale mus (se pkt. 5.3). Bruken av Solifenacin Accord skal derfor unngås under amming.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelige.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Siden solifenacin, som andre antikolinergika, kan forårsake tåkesyn og, i mindre grad, somnolens og fatigue (se pkt. 4.8), kan det påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Grunnet den farmakologiske effekten til solifenacin kan Solifenacin Accord forårsake antikolinerge bivirkninger med (normalt) mild eller moderat alvorlighetsgrad. Frekvensen av antikolinerge bivirkninger er doserelatert.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen med solifenacin var munntørrehet. Dette forekom hos 11 % av pasientene behandlet med 5 mg én gang daglig, hos 22 % av pasientene behandlet med 10 mg én gang daglig og hos 4 % av placebobehandlede pasienter. Alvorlighetsgraden av munntørreheten var som regel mild, og førte sjelden til seponering av behandlingen. Etterlevelse av legemidlet var generelt svært høy (ca. 99 %), og ca. 90 % av pasientene behandlet med solifenacin fullførte hele studieperioden med 12 ukers behandling.

Tabell med bivirkninger

MedDRA- organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon Cystitt			
Forstyrrelser i immunsyste						Anafylaktisk reaksjon*

MedDRA- organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig e data)
met						
Stoffskifte- og ernæringsbet ingede sykdommer						Redusert appetitt* Hyperkale mi*
Psykiatriske lidelser					Hallusinasj oner* Forvirrings tilstand*	Delirium*
Nevrologisk e sykdommer			Somnolens Dysgeusi	Svimmel het* Hodepine *		
Øyesykdom mer		Tåkesyn	Tørre øyne			Glaukom*
Hjertesykdo mmer						Torsade de pointes* Forlenget QT- intervall på elektrokard iogram* Atrieflimm er* Palpitasjon er* Takykardi*
Sykdommer i respirasjonso rganer, thorax og mediastinum			Nasal tørrhet			Dysfoni*
Gastrointesti nale sykdommer	Munnt ørret	Konstipasj on Kvalme Dyspepsi Abdominal smerter	Gastroøsofag eal refluks- sykdom Halstørrhet	Tarmobst ruksjon Fekal impaksjo n Brekning er*		Ileus* Ubehag i abdomen*
Sykdommer i lever og galleveier						Leverforsty rrelse* Unormal leverfunksj onstest*
Hud- og underhudssy kdommer			Tørr hud	Pruritus* Utslett*	Erythema, multiforme * Urticaria*	Eksfoliativ dermatitt*

MedDRA- organklasse system	Svært vanlig e ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig e data)
					Angioødem *	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						Muskelsva khet*
Sykdommer i nyre og urinveier			Vannlatingsp roblemer	Urinreten sjon		Nedsatt nyrefunksj on*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasj onsstedet			Fatigue Perifert ødem			

*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.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med solifenacinsuksinat kan føre til alvorlige antikolinerge effekter. Den høyeste dosen av solifenacinsuksinat som er gitt til en enkeltpasient ved et uhell var 280 mg over en periode på 5 timer, som førte til endret mental tilstand uten behov for sykehusinnleggelse.

Administrasjon

Ved overdosering av solifenacinsuksinat skal pasienten behandles med aktivt kull. Ventrikkelskylling er nyttig hvis det utføres innen 1 time, men brekninger skal ikke fremkalles.

Som med andre antikolinergika kan symptomer behandles som følger:

- Alvorlige sentrale antikolinerge bivirkninger, for eksempel hallusinasjoner eller betydelig opprømthet: behandles med fysostigmin eller karbakolin.
- Kramper med betydelig opprømthet: behandles med benzodiazepiner.
- Respirasjonssvikt: behandles med kunstig åndedrett.
- Takykardi: behandles med betablokkere.
- Urinretensjon: behandles med kateterisering.
- Mydriasis: behandles med pilokarpin-øyedråper og/eller ved å plassere pasienten i et mørkt rom.

Som med andre antimuskarine legemidler nødvendiggjør overdosering spesiell forsiktighet hos pasienter med kjent risiko for forlenget QT-intervall (dvs. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrasjon av legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet) og relevante eksisterende hjertesykdommer (dvs. myokardiskemi, arytmi, kongestiv hjertesvikt).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, spesifikk kolinerg reseptorantagonist.

Farmakodynamiske effekter

Urinblæren er innervert av parasympatetiske kolinerge nerver. Acetylkolin trekker sammen den glatte detrusormuskelen via muskarinreseptorer, hovedsakelig via M3-reseptoren. Farmakologiske studier *in vitro* og *in vivo* antyder at solifenacin er en kompetitiv hemmer av muskarinreseptoren M3. I tillegg ble solifenacin påvist å være en spesifikk antagonist for muskarinreseptorer ved å vise lav eller ingen affinitet for diverse andre undersøkte reseptorer og ionekanaler.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Som vist i tabellen nedenfor resulterte både 5 mg og 10 mg doser av solifenacin i statistisk signifikante forbedringer av primære og sekundære endepunkter sammenlignet med placebo. Effekt ble observert innen én uke fra oppstart av behandling og stabiliserte seg over en periode på 12 uker. En langsiktig åpen studie viste at effekten ble vedlikeholdt i minst 12 måneder. Etter 12 ukers behandling var ca. 50 % av pasientene med inkontinens før behandlingen fri for inkontinensepisoder, og i tillegg oppnådde 35 % av pasientene en vannlatingsfrekvens på under 8 vannlatinger pr. døgn. Behandling av symptomer på overaktiv blære gir også fordeler på en rekke livskvalitetsfaktorer, for eksempel oppfattet allmennhelse, inkontinenseffekt, rollebegrensninger, fysiske begrensninger, sosiale begrensninger, følelser, alvorlighetsgrad av symptomer, alvorlighetsgradstiltak og søvn/energi.

Resultater (sammenslåtte data) fra 4 kontrollerte fase 3-studier med en behandlingsvarighet på 12 uker

	Placebo	Solifenacins uksinat 5 mg én gang daglig	Solifenacins uksinat 10 mg én gang daglig	Tolterodin 2 mg to ganger daglig
Antall vannlatinger/døgn				
Gjennomsnittlig baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	1,4 (12 %)	2,3 (19 %)	2,7 (23 %)	1,9 (16 %)
% endring fra baseline	1138	552	1158	250
n		< 0,001	< 0,001	0,004
p-verdi*				
Antall urgeepisoder/døgn				
Gjennomsnittlig baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	2,0 (32 %)	2,9 (49 %)	3,4 (55 %)	2,1 (39 %)
% endring fra baseline	1124	548	1151	250
n		< 0,001	< 0,001	0,031
p-verdi*				

Antall inkontinensepisoder/døgn				
Gjennomsnittlig baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	1,1 (38 %)	1,5 (58 %)	1,8 (62 %)	1,1 (48 %)
% endring fra baseline	781	314	778	157
n		< 0,001	< 0,001	0,009
p-verdi*				
Antall nokturiepisoder/døgn				
Gjennomsnittlig baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	0,4 (22 %)	0,6 (30 %)	0,6 (33 %)	0,5 (26 %)
% endring fra baseline	1005	494	1035	232
n		0,025	< 0,001	0,199
p-verdi*				
Utskilt urinvolum				
Gjennomsnittlig baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Gjennomsnittlig økning fra baseline	9 ml (5 %)	32 ml (21 %)	43 ml (26 %)	24 ml (16 %)
% endring fra baseline	1135	552	1156	250
n		< 0,001	< 0,001	< 0,001
p-verdi*				
Antall bind/døgn				
Gjennomsnittlig baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	0,8 (27 %)	1,3 (46 %)	1,3 (48 %)	1,0 (37 %)
% endring fra baseline	238	236	242	250
n		< 0,001	< 0,001	0,010
p-verdi*				

Merk: I 4 av de sentrale studiene ble 10 mg solifenacinsuksinat og placebo brukt. I 2 av de 4 studiene ble også 5 mg solifenacinsuksinat brukt, og én av studiene inkluderte 2 mg tolterodin to ganger daglig.

Ikke alle parametere og behandlingsgrupper ble evaluert i hver enkelte studie. Antallet oppførte pasienter kan derfor variere i henhold til parameter og behandlingsgruppe.

* p-verdi for parvis sammenligning med placebo

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter inntak av solifenacin ble maksimale plasmakonsentrasjoner av solifenacin ($C_{\max}$) oppnådd etter 3 til 8 timer. $t_{\max}$ er uavhengig av dosen. $C_{\max}$ og areal under kurven (AUC) øker proporsjonalt med dosen fra 5 til 40 mg. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 90 %. Inntak av mat påvirker ikke $C_{\max}$ og AUC for solifenacin.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum av solifenacin etter intravenøs administrasjon er ca. 600 l. Solifenacin bindes til plasmaproteiner i sterk grad (ca. 98 %), primært α_1 -syreglykoprotein.

Biotransformasjon

Solifenacin metaboliseres i omfattende grad av leveren, primært av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det kan imidlertid finnes alternative metabolske reaksjonsveier som kan bidra til metabolismen av solifenacin. Systemisk clearance av solifenacin er ca. 9,5 l/time, og den terminale halveringstiden til solifenacin er 4568 timer. Etter oral dosering har det blitt identifisert én farmakologisk aktiv metabolitt (4R-hydroksysolifenacin) og tre inaktive

metabolitter (N-glukuronid, N-oksidi og 4R-hydroksy-N-oksidi for solifenacin) i plasma i tillegg til solifenacin.

Eliminasjon

Etter en enkeltadministrasjon av 10 mg [^{14}C -merket]-solifenacin, ble ca. 70 % av radioaktiviteten påvist i urin og 23 % i feces over 26 dager. I urin gjenfinnes ca. 11 % av radioaktivitet som uendret virkestoff; ca. 18 % som N-oksidi-metabolitten, 9 % som 4R-hydroksy-N-oksidi-metabolitten og 8 % som 4R-hydroksy-metabolitten (aktiv metabolitt).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken er lineær i det terapeutiske doseområdet.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig basert på pasientens alder. Studier hos eldre personer har vist at eksponering for solifenacin, uttrykt som AUC, etter administrasjon av solifenacinsuksinat (5 mg og 10 mg én gang daglig) var tilsvarende hos friske eldre forsøkspersoner (fra 65 til om med 80 år) og friske unge forsøkspersoner (under 55 år). Den gjennomsnittlige absorpsjonshastigheten, uttrykt som $t_{\max}$, var noe langsommere hos eldre, og den terminale halveringstiden var ca. 20 % lengre hos eldre forsøkspersoner. Disse små forskjellene ble ikke ansett å være klinisk signifikante.

Farmakokinetikken til solifenacin er ikke fastslått hos barn og ungdom.

Kjønn

Farmakokinetikken til solifenacin påvirkes ikke av kjønn.

Rase

Farmakokinetikken til solifenacin påvirkes ikke av rase.

Nedsatt nyrefunksjon

AUC og $C_{\max}$ for solifenacin hos pasienter med lett og moderat nyrefunksjon var ikke signifikant forskjellig fra den hos friske frivillige personer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var eksponeringen for solifenacin signifikant høyere enn i kontrollgruppen, med økninger av $C_{\max}$ på ca. 30 %, AUC på over 100 % og $t_{1/2}$ på mer enn 60 %. En statistisk signifikant sammenheng ble observert mellom kreatininclearance og solifenacinclearance.

Farmakokinetikken hos pasienter som får behandling med hemodialyse er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score på 7 til 9) påvirkes ikke $C_{\max}$, AUC ble økt med 60 %, og $t_{1/2}$ ble fordoblet. Farmakokinetikken til solifenacin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, fertilitet, embryoføtal utvikling, genotoksitet og karsinogent potensiale. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos mus forårsaket administrasjon av solifenacinbehandling til den diegivende moren doseavhengig lavere postpartum-overlevelseshastighet, redusert vekt hos avkommet og langsommere fysisk utvikling ved klinisk relevante nivåer.

Doserelatert økt mortalitet uten forutgående kliniske tegn forekom hos unge mus behandlet fra dag 10 eller 21 etter fødselen med doser som gav en farmakologisk effekt, og begge grupper hadde høyere mortalitet sammenlignet med voksne mus. Hos unge mus behandlet fra postnatal dag 10 var plasmaeksponeringen høyere enn hos voksne mus, og fra og med

postnatal dag 21 var den systemiske eksponeringen sammenlignbar den til voksne mus. Den kliniske påvirkningen av den økte mortaliteten hos unge mus er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Makrogol 6000 (E1521)

Gult jernoksid (E172) (for 5 mg)

Rødt jernoksid (E172) (for 10 mg)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i PVC/PVdC--aluminiumsblistere.

Pakningsstørrelser: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 og 200 tabletter i blisteret.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 15-10920
10 mg: 15-10921

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2016
Dato for siste fornyelse: 18.08.2019

10. OPPDATERINGSDATO

11.08.2020