

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Solifenacin Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter
Solifenacin Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Solifenacin Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter

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

Solifenacin Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Solifenacin Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 137,5 mg laktosemonohydrat.

Solifenacin Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 132,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Solifenacin Krka 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til brunlig hvite, runde, lett konvekse, filmdrasjerte tabletter med skråkant. Tablett diameter: 7,5 mm.

Solifenacin Krka 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite med rosa skjær, runde, lett konvekse, filmdrasjerte tabletter med skråkant. Tablett diameter: 7,5 mm.

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.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Solifenacin Krka hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Solifenacin Krka bør derfor ikke brukes hos barn.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/min). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) bør 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 lett nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 til 9) bør 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 Krka bør begrenses til 5 mg ved samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP3A4-hemmere, f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Solifenacin Krka skal tas peroralt og bør svelges hele med væske. Tablettene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Solifenacin er kontraindisert hos pasienter med urinretensjon, alvorlige gastrointestinale sykdommer (inkludert toksisk megakolon), myasthenia gravis eller trangvinkel glaukom og hos pasienter som står i fare for å utvikle disse sykdommene.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter som gjennomgår hemodialysebehandling (se pkt. 5.2).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon som behandles med en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Solifenacin Krka bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- klinisk betydelig blæreobstruksjon med risiko for urinretensjon.
- gastrointestinale obstruktive sykdommer.
- risiko for nedsatt gastrointestinal motilitet.
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min, se pkt. 4.2 og 5.2). Dosen bør ikke overstige 5 mg for disse pasientene.
- moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 til 9, se pkt. 4.2 og 5.2). Dosen bør ikke overstige 5 mg for disse pasientene.
- samtidig bruk av en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.2 og 4.5).
- hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller pasienter som samtidig behandles med legemidler (slik som bisfosfonater) som kan forårsake eller føre til forverring av øsofagitt.
- autonom nevropati.

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

Sikkerhet og effekt har ennå ikke blitt fastslått hos pasienter med en nevrogen årsak til detrusor-overaktivitet.

Angioødem med luftveisobstruksjon er rapportert hos noen pasienter som tar solifenacinsuksinat. Dersom angioødem forekommer, bør solifenacinsuksinat seponeres og egnet behandling og/eller tiltak iverksettes.

Anafylaktisk reaksjon er rapportert hos noen pasienter ved behandling med solifenacinsuksinat. Hos pasienter som utvikler anafylaktiske reaksjoner, bør solifenacinsuksinat seponeres og egnet behandling og/eller tiltak iverksettes.

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

Laktose

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

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. én uke mellom avsluttet behandling med Solifenacin Krka før en annen antikolinerg behandling igangsettes. Den terapeutiske effekten av solifenacin kan reduseres med samtidig administrering av kolinerge reseptoragonister. Solifenacin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer den gastrointestinale motiliteten, slik som 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 ketokonazol i en dose på 400 mg/dag førte til en tredobling av solifenacins AUC. Derfor bør den maksimale dosen av Solifenacin Krka begrenses til 5 mg ved samtidig bruk av 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.

Effekten av enzyminduksjon på farmakokinetikken til solifenacin og dets metabolitter er ikke like godt studert som effekten av CYP3A4-substrater med høyere affinitet eksponert for solifenacin. Siden solifenacin metaboliseres av CYP3A4, er det mulig med farmakokinetiske interaksjoner med andre CYP3A4-substrater med høyere affinitet (f.eks. verapamil, diltiazem) og CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

Solifenacins virkning på andre legemidlers farmakokinetikk

Perorale antikonseptiva

Bruk av Solifenacin Krka viste ingen farmakokinetiske interaksjoner av solifenacin med perorale antikonseptiva (etinyløstradiol/levonorgestrel).

Warfarin

Bruk av Solifenacin Krka endret ikke farmakokinetikken til *R*-warfarin eller *S*-warfarin eller deres effekt på protrombintiden.

Digoksin

Bruk av Solifenacin Krka viste ingen effekt på farmakokinetikken til digoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data fra kvinner som har blitt gravide mens de ble behandlet med solifenacin. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på fertilitet, embryo/fosterutvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

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

4.7 Påvirkning av 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 Krka gi antikolinerge bivirkninger av (vanligvis) mild eller moderat alvorlighetsgrad. Hyppigheten av antikolinerge bivirkninger er doserelatert.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen med solifenacin er munntørrehet, som forekom hos 11 % av pasientene som ble behandlet med 5 mg én daglig, 22 % av pasientene som ble behandlet med 10 mg én gang daglig og hos 4 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Graden av munntørrehet er generelt mild og førte kun i noen tilfeller til seponering av behandling. Generelt var compliance svært høy (ca. 99 %) og ca. 90 % av pasientene som ble behandlet med solifenacin fullførte den 12 uker lange studien.

Liste over bivirkninger i tabellform

Frekvensene er definert som:

- 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 utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveis- infeksjon, cystitt			
Forstyrrelser i immun- systemet						Anafylaktisk reaksjon*
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer						Nedsatt apetitt*, hyperkalemi*
Psykiatriske sykdommer					Hallusina- sjoner*, forvirrings- tilstand*	Delirium*
Nevrologiske sykdommer			Somnolens, dysgeusi	Svimmelhet*, hodepine*		
Øye- sykdommer		Tåkesyn	Tørre øyne			Glaukom*
Hjerte- sykdommer						Torsade de pointes*, QT- forelengelse ved EKG*, atrie- flimmer*, pal- pitasjoner*, takykardi*
Sykdommer i respirasjonsor- ganer, thorax og mediastinum			Nesetørighet			Dysfoni*
Gastro- intestinale sykdommer	Munntørr- het	For- stoppelse, kvalme, dyspepsi, abdominal- smerter	Gastro- øsofageale refluks- sykdommer, tørr hals	Obstruksjon i kolon, fekal impaksjon, oppkast*		Ileus*, abdominalt ubehag*
Sykdommer i lever og galleveier						Lever- sykdom*, unormal lever- funksjons- prøve*
Hud- og underhudssyk- dommer			Tørr hud	Pruritus*, utslett*	Erythema multi- forme*, urtikaria*, angioødem*	Eksfoliativ dermatitt*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						Muskels- vakhet*

Sykdommer i nyre og urinveier			Vannlatings besvær	Urinretensjon		Nedsatt nyrefunksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue, 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.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med solifenacinsuksinat kan potensielt føre til alvorlige antikolinerge effekter. Den høyeste dosen av solifenacinsuksinat som ved et uhell ble gitt til én enkelt 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 gjennomføres innen 1 time, men oppkast bør ikke fremprovoseres.

Som med andre antikolinerge midler kan symptomene behandles på følgende måte:

- Alvorlige sentrale antikolinerge effekter slik som hallusinasjoner eller uttalt eksitasjon behandles med fysostigmin eller karbakol.
- 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 pasienten plasseres i et mørkt rom.

Som med andre antimuskarinerne legemidler bør man ved overdosering være spesielt oppmerksom på pasienter med kjent risiko for QT-forlengelse (dvs. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler kjent for å forlenge QT-intervall) og relevante eksisterende hjertesykdommer (dvs. myokardial iskemi, arytm, kongestiv hjertesvikt).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologiske spasmolytika, ATC-kode: G04B D08

Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, spesifikk kolinerg reseptorantagonist.

Urinblæren innerveres av de parasympatiske, kolinerge nervene. Acetylcholin trekker sammen detrusors glatte muskulatur gjennom muskarine reseptorer, som hovedsakelig er av subtypen M₃. Farmakologiske studier *in vitro* og *in vivo* indikerer at solifenacin er en kompetitiv hemmer av muskarine reseptorer av subtypen M₃. I tillegg viste solifenacin seg å være en spesifikk antagonist for

muskarine reseptorer da det viste lav eller ingen affinitet for flere andre reseptorer og ione kanaler som ble testet.

Farmakodynamiske effekter

Behandling med solifenacinsuksinat 5 mg og 10 mg daglig har blitt studert i flere dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos menn og kvinner med overaktiv blære.

Som vist i tabellen nedenfor ga både 5 mg og 10 mg solifenacinsuksinat statistisk signifikante forbedringer i primære og sekundære endepunkter sammenlignet med placebo. Effekt ble observert én uke etter behandlingsoppstart og stabilisert i løpet av 12 uker. En åpen langtidsstudie viste at effekten ble opprettholdt i minst 12 måneder. Etter 12 ukers behandling var ca 50 % av pasientene som var plaget med inkontinens før behandling, fri for inkontinensepisoder. I tillegg hadde 35 % av pasientene en vannlatingsfrekvens på mindre enn 8 vannlatinger per dag. Behandling av symptomene på overaktiv blære resulterer også i en forbedret livskvalitet, slik som generell helsetilstand, innvirkning på inkontinens, rollebegrensninger, fysiske begrensninger, sosiale begrensninger, følelser, alvorlighetsgrad av symptomer, alvorlighetsgrad av tiltak, søvn/energi.

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

	Placebo	Solifenacinsuksinat 5 mg én gang daglig	Solifenacinsuksinat 10 mg én gang daglig	Tolterodin 2 mg to ganger daglig
Antall vannlatinger/24 timer				
Gjennomsnittlig baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% endring fra baseline	12 %	19 %	23 %	16%
n	1138	552	1158	250
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	0,004
Antall urge- episoder/24 timer				
Gjennomsnittlig baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
% endring fra baseline	32 %	49 %	55 %	39 %
n	1124	548	1151	250
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	0,031
Antall episoder av inkontinens/24 timer				
Gjennomsnittlig baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
% endring fra baseline	38 %	58 %	62 %	48 %
n	781	314	778	157
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	0,009
Antall episoder av nokturni/24 timer				
Gjennomsnittlig baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
% endring fra baseline	22 %	30 %	33 %	26 %
n	1005	494	1035	232
p-verdi*		0,025	<0.001	0,199
Tømmingsvolum/vannlating				
Gjennomsnittlig baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Gjennomsnittlig økning fra baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
	5%	21%	26%	16%

% endring fra baseline n p-verdi*	1135	552 <0.001	1156 <0.001	250 <0.001
Antall bind/24 timer				
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 n p-verdi*	238 	236 <0.001	242 <0.001	250 0.010

Merk: Solifenacinsuksinat 10 mg og placebo ble brukt i 4 av de pivotale studiene. I 2 av de 4 studiene ble også solifenacinsuksinat 5 mg brukt og en av studiene inkluderte tolterodin 2 mg to ganger daglig.

Ikke alle parametre og behandlingsgrupper er vurdert i de enkelte studiene. Derfor kan antallet pasienter nevnt i tabellen avvike per parameter og behandlingsgruppe.

*p-verdi for den parvise sammenligningen med placebo

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrasjon av solifenacinsuksinattabletter oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av solifenacin ($C_{\max}$) etter 3 til 8 timer. $T_{\max}$ er uavhengig av dosen. $C_{\max}$ og arealet under kurven (AUC) øker proporsjonalt med dosen mellom 5 til 40 mg. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 90 %. Inntak av mat påvirker ikke $C_{\max}$ og AUC for solifenacin.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til solifenacin etter intravenøs administrasjon er omtrent 600 liter. Solifenacin er i stor grad (ca. 98 %) bundet til plasmaproteiner, primært α_1 -syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Solifenacin metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det finnes imidlertid andre metaboliseringsveier som kan bidra til metabolismen av solifenacin. Systemisk clearance av solifenacin er omtrent 9,5 l/time, og den terminale halveringstiden til solifenacin er 45-68 timer. Etter peroral administrasjon er én 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 enkeltdose på 10 mg (^{14}C -merket)-solifenacin utskilles ca. 70 % av radioaktiviteten i urinen og 23 % i feces i løpet av 26 dager. I urinen utskilles ca. 11 % av radioaktiviteten som 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

Eldre

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

Farmakokinetikken til solifenacin er ikke undersøkt hos barn og ungdom.

Kjønn

Farmakokinetikken til solifenacin påvirkes ikke av kjønn.

Etnisitet

Farmakokinetikken til solifenacin påvirkes ikke av etnisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

AUC og C_{max} av solifenacin hos pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke signifikant forskjellig fra de verdiene som er funnet hos friske frivillige. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var 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 ble observert en statistisk signifikant sammenheng mellom kreatininclearance og clearance av solifenacin. Farmakokinetikken er ikke studert hos pasienter som får hemodialysebehandling.

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, fertilitet, embryoføtal utvikling, gentoksisitet og karsinogenitet. I studien av pre- og postnatal utvikling hos mus forårsaket behandling med solifenacin av mor under laktasjon en doseavhengig lavere overlevelseseffekt post partum, redusert vekt hos avkom 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 til 21 etter fødsel med doser som ga farmakologisk effekt, og begge grupper hadde høyere dødelighet enn voksne mus. Hos unge mus som ble behandlet fra dag 10 postnalt, var plasmaeksponeringen høyere enn hos voksne mus. Fra dag 21 postnalt 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 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Talkum
Titandioksid (E171)
Triacetin
Rødt jernoksid (E172) (kun i 10 mg tablettene)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

HDPE-tablettboks etter første åpning

Oppbevares ved høyst 25°C.

Holdbarhet etter første åpning er 12 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)

Blisterpakning (PVC/PVDC//Aluminium-folie): 10, 30, 50, 60, 90 eller 100 filmdrasjerte tabletter i esken.

HDPE-tablettboks med PP-kork: 250 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 16-11415

10 mg: 16-11416

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.03.2018

Dato for siste fornyelse: 20.07.2023

10. OPPDATERINGSDATO

21.08.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk
<https://www.legemiddelverket.no/>.