

 22. marts 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Solifenacin "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 31062

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Solifenacin "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Solifenacin "Medical Valley" 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 5 mg solifena­cin­­succinat, svarende til 3,8 mg solifenacin.

Hver Solifenacin "Medical Valley" 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 10 mg solifenacinsuccinat, svarende til 7,5 mg solifenacin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

5 mg: Lactosemonohydrat 109,0 mg.

10 mg: Lactosemonohydrat 104,0 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg:

Runde, lysegule tabletter med en længde på ca. 8 mm, der er præget med "390" på den ene side.

10 mg:

Runde, lyserøde tabletter med en længde på ca. 8 mm, der er præget med "391" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Solifenacin "Medical Valley" er indiceret hos voksne til symptomatisk behandling af tranginkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang, som kan forekomme hos patienter med overaktiv blære.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Den anbefalede dosis er 5 mg solifenacinsuccinat én gang dagligt. Dosis kan øges til 10 mg solifenacinsuccinat én gang dagligt, hvis der er behov for det. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

Særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) bør behandles med forsigtighed, og dosis må ikke overskride 5 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion. Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7-9) bør behandles med forsigtighed, og dosis må ikke overskride 5 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

*Patienter i behandling med potente cytochrom P450 3A4-hæmmere*

Den maksimale dosis af Solifenacin "Medical Valley" bør begrænses til 5 mg ved samtidig behandling med ketoconazol eller terapeutiske doser af andre potente CYP3A4-hæmmere, f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Derfor bør Solifenacin "Medical Valley" ikke anvendes til børn og unge.

Administration

Solifenacin "Medical Valley" skal indtages oralt. Tabletterne skal synkes hele sammen med væske. Tabletterne kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Solifenacin er kontraindiceret hos patienter med urinretention, svær gastrointestinal lidelse (inkl. toksisk megacolon), myasthenia gravis eller snævervinklet glaukom og hos patienter med risiko for disse lidelser.
* Patienter i hæmodialysebehandling (se pkt. 5.2)
* Patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2)
* Patienter med svær nyreinsufficiens eller moderat nedsat leverfunktion, som er i behandling med en potent CYP3A4-hæmmer, f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Andre årsager til hyppig vandladning (hjertesvigt eller nyrelidelser) bør undersøges, før behandling med Solifenacin "Medical Valley" påbegyndes. I tilfælde af urinvejsinfektion bør passende antibiotisk behandling igangsættes.

Solifenacin "Medical Valley" skal anvendes med forsigtighed til patienter med:

* klinisk signifikant blæreobstruktion med risiko for urinretention
* gastrointestinale obstruktive lidelser
* risiko for nedsat gastrointestinal motilitet
* svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, (se pkt. 4.2. og 5.2.). Dosis bør ikke overskride 5 mg hos disse patienter
* moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7-9) (se pkt. 4.2. og 5.2.). Dosis bør ikke overskride 5 mg hos disse patienter
* samtidig brug af en stærk CYP3A4-hæmmer, f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.2 og 4.5)
* hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller samtidig brug af medicin, som kan forårsage eller forværre øsofagitis (såsom bisfosfonater)
* autonom neuropati

QT-forlængelse og torsades de pointes er blevet observeret hos patienter med risikofaktorer, såsom allerede eksisterende langt QT-syndrom eller hypokaliæmi.

Sikkerhed og virkning er endnu ikke klarlagt hos patienter med en neurogen årsag til detrusor-overaktivitet.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Angioødem med luftvejsobstruktion er rapporteret hos nogle patienter i behandling med solifenacinsuccinat. Såfremt angioødem opstår, bør behandlingen med solifenacinsuccinat seponeres, og relevant behandling og/eller foranstaltninger igangsættes.

Anafylaktisk reaktion er blevet rapporteret hos nogle patienter i behandling med solifenacinsuccinat. Hos patienter, der udvikler anafylaktiske reaktioner, bør behandlingen med solifenacinsuccinat seponeres, og relevant behandling og/eller foranstaltninger igangsættes.

Den maksimale virkning af Solifenacin "Medical Valley" kan tidligst fastslås efter 4 ugers behandling.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakologiske interaktioner

Samtidig behandling med andre lægemidler, der har antikolinerge egenskaber, kan resultere i mere udtalte terapeutisk virkninger og bivirkninger. Der skal gå ca. en uge efter ophør af behandling med Solifenacin "Medical Valley", inden en anden antikolinerg behandling påbegyndes. Den terapeutiske virkning af solifenacin kan nedsættes ved samtidig administration af kolinerge receptoragonister.

Solifenacin kan reducere virkningen af lægemidler, der stimulerer den gastrointestinale motilitet, f.eks. metoclopramid og cisaprid.

Farmakokinetiske interaktioner

*In vitro-*studier har vist, at solifenacin ikke hæmmer CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 fra humane levermikrosomer ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at solifenacin ændrer clearance for lægemidler, der metaboliseres af disse CYP-enzymer.

Andre lægemidlers virkning på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af ketoconazol (200 mg/dag), en stærk CYP3A4-hæmmer, resulterede i en fordobling af solifenacins AUC, mens ketoconazol 400 mg/dag resulterede i en tredobbelt stigning i solifenacins AUC. Derfor bør den maksimale dosis af Solifenacin "Medical Valley" begrænses til 5 mg ved samtidig behandling med ketoconazol eller terapeutiske doser af andre stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se pkt. 4.2). Samtidig behandling med solifenacin og en stærk CYP3A4-hæmmer er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens eller moderat leverinsufficiens.

Virkningen af enzyminduktion på solifenacins farmakokinetik og dets metabolitter er ikke undersøgt. Det samme gælder virkningen af højaffinitets-CYP3A4-substrater på eksponeringen for solifenacin. Da solifenacin metaboliseres af CYP3A4, er farmakokinetiske interaktioner mulige med andre CYP3A4-substrater med højere affinitet (f.eks. verapamil, diltiazem) og CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin).

Solifenacins virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*Orale kontraceptiva*

Administration af Solifenacin "Medical Valley" medførte ikke farmakokinetiske interaktioner mellem solifenacin og p-piller af kombinationstypen (ethinylestradiol/levonorgestrel).

*Warfarin*

Administration af Solifenacin "Medical Valley" ændrede ikke på *R*-warfarins eller *S*-warfarins farmakokinetik eller deres virkning på protrombintiden.

*Digoxin*

Administration af Solifenacin "Medical Valley" havde ikke nogen virkning på digoxins farmakokinetik.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af solifenacin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke direkte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets/fosterets udvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide kvinder.

Amning

Der er ingen tilgængelige data vedrørende udskillelsen af solifenacin i human mælk. Solifenacin og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos mus og forårsager en dosisafhængig mangel på trivsel hos nyfødte mus (se pkt. 5.3). Solifenacin "Medical Valley" bør derfor undgås ved amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende solifenacins indvirkning på fertiliteten. Hos dyr blev der ikke set nogen indvirkning på fertiliteten.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Da solifenacin, som andre antikolinergika, kan forårsage akkommodationsforstyrrelser og undertiden døsighed og træthed (se pkt. 4.8), kan evnen til at køre bil og betjene maskiner påvirkes negativt.

**4.8 Bivirkninger**

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Som følge af den farmakologiske effekt af solifenacin, kan Solifenacin "Medical Valley" forårsage antikolinerge bivirkninger, generelt af mild eller moderat grad. Forekomsten af disse bivirkninger er dosisrelateret.

Den hyppigst rapporterede bivirkning er mundtørhed, som forekom hos 11 % af patienterne behandlet med 5 mg én gang dagligt, 22 % af patienterne behandlet med 10 mg én gang dagligt og 4 % af patienterne behandlet med placebo. Graden af mundtørhed var generelt mild og førte kun lejlighedsvist til, at behandlingen blev afbrudt. Generelt var compliance meget høj (ca. 99 %), og ca. 90 % af de patienter, der fik solifenacin, gennemførte den fulde studiebehandlingsperiode på 12 uger.

b. Bivirkningstabel

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasser i henhold til MedDRA** | **Meget almindelig ≥1/10** | **Almindelig ≥1/100 til <1/10** | **Ikke almindelig ≥1/1.000 til <1/100** | **Sjælden ≥1/10.000, <1/1.000)** | **Meget sjælden <1/10.000** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | UrinvejsinfektionBlærebetændelse |  |  |  |
| Immunsystemet |  |  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion\* |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  |  |  | Nedsat appetit\*Hyperkaliæmi\* |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  |  | Hallucinationer\*Forvirrings­tilstand\* | Delirium\* |
| Nervesystemet |  |  | DøsighedÆndret smagsopfattelse | Svimmel-hed\*Hovedpine\* |  |  |
| Øjne |  | Akkommo-dationsforstyrrelser | Tørre øjne |  |  | Glaukom\* |
| Hjerte |  |  |  |  |  | Torsades de pointes\*EKG visende QT-forlængelse\*Atrieflimmer\*Palpitationer\*Takykardi\* |
| Luftveje thorax og mediastinum |  |  | Nasal tørhed |  |  | Dysfoni\* |
| Mave-tarm-kanalen  | Mundtørhed | ObstipationKvalmeDyspepsiAbdominal-smerter | Gastroøsofageal refluksTør hals | ColonobstruktionFækalomOpkastning\* |  | Ileus\*Abdominalt ubehag\* |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  |  | Lever-sygdom\*Unormal leverfunktionstest\* |
| Hud og subkutane væv |  |  | Tør hud | Kløe\*Udslæt\* | Erythema multiforme\*Nældefeber\*Angioødem\* | Eksfoliativ dermatitis\* |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  |  | Muskel-svaghed\* |
| Nyrer og urinveje |  |  | Vandladningsbesvær | Urinretention |  | Nedsat nyrefunktion\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Træthed, perifere ødemer |  |  |  |

\* Observeret efter markedsføring

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering med solifenacinsuccinat kan give alvorlige antikolinerge bivirkninger. Den højeste dosis af solifenacinsuccinat, der ved et uheld blev givet en patient, var 280 mg i et tidsrum på 5 timer, hvilket ændrede patientens mentale status, men uden behov for indlæggelse.

Behandling

I tilfælde af overdosering med solifenacinsuccinat skal patienten behandles med aktivt kul. Ventrikelskylning er gavnligt, hvis den udføres inden for 1 time, men opkastning bør ikke induceres.

Som med øvrige antikolinerge midler kan symptomerne behandles, som følger:

* Alvorlige centrale antikolinerge virkninger som hallucinationer eller udtalt ekscitation behandles med physostigmin eller carbachol.
* Kramper eller udtalt ekscitation behandles med benzodiazepiner.
* Respirationsinsufficiens behandles med kunstigt åndedræt.
* Takykardi behandles med beta-blokkere.
* Urinretention behandles med kateterisation.
* Mydriasis behandles med pilocarpin øjendråber, og/eller patienten placeres i et mørkt rum.

Som med andre antimuskarine midler bør man i tilfælde af overdosering være ekstra opmærksom på patienter med kendt risiko for QT-forlængelse (dvs. hypokaliæmi, bradykardi og samtidig administration af lægemidler, der forlænger QT-intervallet) og relevante hjertelidelser (dvs. myokardieiskæmi, arytmi, kongestivt hjertesvigt).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 04 BD 08. Urologika, midler mod hyppig urinering og inkontinens.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, specifik kolinerg-receptorantagonist.

Urinblæren innerveres af parasympatiske kolinerge nerver. Acetylcholin sammentrækker den glatte detrusormuskel via muskarinreceptorer, primært subtype M3. Farmakologiske *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser viser, at solifenacin er en kompetitiv hæmmer af muskarinreceptor M3. Det er desuden påvist, at solifenacin er en specifik muskarinreceptorantagonist, idet det har lav eller ingen affinitet til andre undersøgte receptorer og ionkanaler.

Farmakodynamisk virkning

Behandling med solifenacin i doser på 5 mg og 10 mg daglig er blevet undersøgt i adskillige dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser hos mænd og kvinder med overaktiv blære.

Som vist i nedenstående tabel giver både 5 mg- og 10 mg-dosen af solifenacin statistisk signifikante forbedringer i de primære og sekundære endpoints sammenlignet med placebo. Effekten ses inden for en uges behandling og stabiliseres i løbet af de næste 12 uger. Et ublindet langtidsstudie viser, at effekten opretholdes i mindst 12 måneder. Efter 12 ugers behandling var ca. 50 % af de patienter, der før behandlingen led af inkontinens, fri for inkontinensepisoder, og 35 % af patienterne opnåede en vandladningsfrekvens på mindre end 8 vandladninger per dag. Behandling af symptomerne forbundet med overaktiv blære forbedrer også livskvaliteten (generel sundhedsopfattelse, inkontinensens indvirkning, rollebegrænsninger, fysiske begrænsninger, sociale begrænsninger, følelser, sværhedsgrad af symptomer, sværhedsgradsmålinger, søvn/energi).

*Resultater (poolede data) fra 4 kontrollerede fase 3-studier med 12 ugers behandlingsvarighed*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|    | **Placebo** | **Solifenacin 5 mg en gang daglig** | **Solifenacin10 mg en gang daglig** | **Tolterodin 2 mg 2 gange daglig** |
| **Antal vandladninger pr. 24 timer** |   |   |   |   |
| Gennemsnitlig baseline | 11,9 | 12,1 | 11,9 | 12,1 |
| Gennemsnitlig reduktion fra baseline | 1,4 | 2,3 | 2,7 | 1,9 |
| % ændring fra baseline | (12 %) | (19 %) | (23 %) | (16 %) |
| n | 1138 | 552 | 1158 | 250 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,004 |
| **Antal urge-episoder pr. 24 timer** |   |   |   |   |
| Gennemsnitlig baseline | 6,3 | 5,9 | 6,2 | 5,4 |
| Gennemsnitlig reduktion fra baseline | 2,0 | 2,9 | 3,4 | 2,1 |
| % ændring fra baseline | (32 %) | (49 %) | (55 %) | (39 %) |
| n | 1124 | 548 | 1151 | 250 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,031 |
| **Antal episoder af inkontinenspr. 24 timer** |   |   |   |   |
| Gennemsnitlig baseline | 2,9 | 2,6 | 2,9 | 2,3 |
| Gennemsnitlig reduktion fra baseline | 1,1 | 1,5 | 1,8 | 1,1 |
| % ændring fra baseline | (38 %) | (58 %) | (62 %) | (48 %) |
| n | 781 | 314 | 778 | 157 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,009 |
| **Antal episoder af nykturi pr. 24****timer** |   |   |   |   |
| Gennemsnitlig baseline | 1,8 | 2,0 | 1,8 | 1,9 |
| Gennemsnitlig reduktion fra baseline | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,5 |
| % ændring fra baseline | (22 %) | (30 %) | (33 %) | (26 %) |
| n | 1005 | 494 | 1035 | 232 |
| p-værdi\* |  | 0,025 | <0,001 | 0,199 |
| **Mængde af udtømning pr. vandladning** |   |   |   |   |
| Gennemsnitlig baseline | 166 ml | 146 ml | 163 ml | 147 ml |
| Gennemsnitlig øgning fra baseline | 9 ml | 32 ml | 43 ml | 24 ml |
| % ændring fra baseline | (5 %) | (21 %) | (26 %) | (16 %) |
| n | 1135 | 552 | 1156 | 250 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| **Antal hygiejnebind pr. 24 timer** |   |   |   |   |
| Gennemsnitlig baseline | 3,0 | 2,8 | 2,7 | 2,7 |
| Gennemsnitlig reduktion fra baseline | 0,8 | 1,3 | 1,3 | 1,0 |
| % ændring fra baseline | (27 %) | (46 %) | (48 %) | (37 %) |
| n | 238 | 236 | 242 | 250 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,0010 |

Bemærk: I 4 af de pivotale studier blev der brugt solifenacin 10 mg filmovertrukne tabletter og placebo. I 2 ud af 4 studier blev der også brugt solifenacin 5 mg filmovertrukne tabletter, og ét af studierne inkluderede tolterodin 2 mg 2 gange daglig.

Ikke alle parametre og behandlingsgrupper er evalueret i de enkelte studier. Derfor kan antallet af patienter afvige pr. parameter og behandlingsgruppe.

\*p-værdi for den parvise sammenligning med placebo

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Generelle egenskaber**

Absorption

Efter indtagelse af Solifenacin "Medical Valley" tabletter, nås den maksimale plasmakoncentration (Cmax) af solifenacin efter 3-8 timer. Tmax er uafhængig af dosis. Cmax og areal under kurven (AUC) stiger proportionalt med dosis fra 5 mg til 40 mg. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 90 %. Cmax og AUC-værdier påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Fordeling

Solifenacins tilsyneladende fordelingsvolumen er cirka 600 l efter intravenøs administration. En stor del af solifenacin (ca. 98 %) bindes til plasmaproteiner, primært α1-syreglycoprotein.

Biotransformation

Solifenacin metaboliseres i omfattende grad i leveren, primært via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Der eksisterer dog alternative metaboliseringsveje, som kan bidrage til solifenacins metabolisme. Den systemiske clearance er omkring 9,5 l/t, og solifenacins terminale halveringstid er 45-68 timer. Efter oral administration er der ud over solifenacin identificeret én farmakologisk aktiv metabolit (4*R*-hydroxysolifenacin) og tre inaktive metabolitter (N-glucuronid, N-oxid og 4*R*-hydroxy-N-oxid af solifenacin) i plasma.

Elimination

Efter en enkelt administration af 10 mg solifenacin (14C-mærket) udskilles ca. 70 % af radioaktiviteten i urin og 23 % i fæces i løbet af 26 dage. I urinen udskilles ca. 11 % af radioaktiviteten som uomdannet aktivt stof, ca. 18 % som N-oxid-metabolitten, 9 % som 4*R*-hydroxy-N-oxid-metabolitten og 8 % som 4*R*-hydroxy-metabolitten (aktiv metabolit).

Linearitet/non-linearitet

Der er lineær farmakokinetik i det terapeutiske dosisområde.

**Andre særlige populationer**

Ældre

Dosisjustering baseret på alder er ikke nødvendig. Undersøgelser hos ældre har vist, at eksponeringen for solifenacin, udtrykt som AUC, efter administration af solifenacinsuccinat (5 mg og 10 mg én gang dagligt), var ens hos raske ældre patienter (mellem 65 og 80 år) og raske yngre patienter (under 55 år). Den gennemsnitlige absorptionshastighed, udtrykt som tmax; var lidt lavere blandt ældre patienter, og den terminale halveringstid var ca. 20 % højere blandt ældre patienter. Disse mindre forskelle anses ikke for at være klinisk signifikante.

Solifenacins farmakokinetik er ikke klarlagt hos børn og unge.

Køn

Solifenacins farmakokinetik påvirkes ikke af køn.

Race

Solifenacins farmakokinetik påvirkes ikke af race.

Nedsat nyrefunktion

Solifenacins AUC og Cmax hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion var ikke signifikant forskellig fra værdierne hos raske frivillige forsøgspersoner. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 ml/min) var solifenacineksponeringen signifikant højere end i kontrolgruppen med stigninger i Cmax på ca. 30 %, i AUC på mere end 100 % og i t½ på mere end 60 %. Der er set en statistisk signifikant sammenhæng mellem kreatininclearance og solifenacinclearance. Solifenacins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7-9) påvirkes Cmax ikke, AUC stiger med 60 %, og t½ fordobles. Solifenacins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.3).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet, embryoføtal udvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet. I præ- og postnatale udviklingsstudier hos mus forårsagede solifenacinbehandling af moderen i diegivningsperioden et dosisafhængigt fald i overlevelsesratioen postpartum samt nedsat vægt og fysisk udvikling hos afkommet ved kliniske relevante niveauer. Dosisrelateret øget dødelighed uden forudgående kliniske tegn forekom hos juvenile mus, som blev behandlet fra dag 10 eller 21 efter fødslen med doser, som gav farmakologisk effekt, og begge grupper havde højere dødelighed i forhold til voksne mus. Hos juvenile mus behandlet fra dag 10 postnatalt var plasmaeksponeringen højere end hos voksne mus; fra dag 21 postnatalt og fremefter var den systemiske eksponering sammenlignelig med den, der ses hos voksne mus. De kliniske implikationer af den øgede dødelighed hos juvenile mus er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Majsstivelse

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearat

*Filmovertræk:*

Hypromellose (E464)

Macrogol

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Hypromellose (E464)

Macrogol 8000/

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Emballage:

Tabletterne udleveres i æsker, der indeholder blisterkort af PVC/PVDC-aluminium med 10 tabletter i hvert blisterkort.

Pakningsstørrelser:

10, 20, 30, 50, 90 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 60715

10 mg: 60716

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. marts 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -