

14. oktober 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Solifenacinsuccinat ”Accord”, filmovertrukne tabletter**

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

28909

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Solifenacinsuccinat ”Accord”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukne tablet indeholder 5 mg solifenacinsuccinat, svarende til 3,8 mg solifenacin.

Hver filmovertrukne tablet indeholder 10 mg solifenacinsuccinat, svarende til 7,5 mg solifenacin.

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

105.5 mg/100.5 mg laktosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Solifenacinsuccinat 5 mg filmovertrukne tabletter: lysegule, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 7.1 mm, præget med “EG” på den ene side og “1” på den anden side.

Solifenacinsuccinat 10 mg filmovertrukne tabletter: lyserøde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 7.1 mm, præget med “EG” på den ene side og “2” på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Solifenacinsuccinat ”Accord” er indiceret til symptomatisk behandling af tranginkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang, der kan forekomme hos patienter med overaktiv blære.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne, herunder ældre*

Den anbefalede dosis er 5 mg solifenacinsuccinat én gang dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges til 10 mg solifenacinsuccinat én gang dagligt.

Særlige populationer:

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 30 ml/min). Lægemidlet skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), og disse patienter må ikke få mere end 5 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7 til 9) skal behandles med forsigtighed og må ikke få mere end 5 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

*Patienter behandlet med potente cytochrom P450 3A4-hæmmere*

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

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Derfor bør Solifenacinsuccinat ”Accord” ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Administration

Solifenacinsuccinat ”Accord” skal tages oralt og skal synkes hele sammen med væske.

Tabletterne kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Solifenacin er kontraindiceret til patienter med urinretention, alvorlige gastrointestinale lidelser (herunder toksisk megacolon), myasthenia gravis eller snævervinkelglaukom og til patienter med risiko for disse lidelser.
* Patienter i hæmodialyse (se pkt. 5.2).
* Patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion, som behandles 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 vurderes før påbegyndelse af behandling med solifenacinsuccinat ”Accord”. Ved tilstedeværelse af urinvejsinfektion bør passende antibiotisk behandling påbegyndes.

Solifenacinsuccinat ”Accord” skal anvendes med forsigtighed til patienter med:

* klinisk signifikant blæreobstruktion med risiko for urinretention.
* gastrointestinale obstruktive lidelser.
* risiko for nedsat gastrointestinal motilitet.
* alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min. (se pkt. 4.2. og 5.2.). Dosis bør ikke overstige 5 mg én gang dagligt.
* moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7 til 9) (se pkt. 4.2. og 5.2.). Dosis bør ikke overstige 5 mg én gang dagligt for disse patienter.
* samtidig brug af en potent CYP3A4-hæmmer f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.2 og 4.5).
* hiatus hernie/gastroøsofagal refluks og/eller til patienter, der samtidig tager medicin (såsom biofosfonater), som kan forårsage eller forværre øsofagitis.
* autonom neuropati

QT-forlængelse og Torsade de Pointes er observeret hos patienter med risikofaktorer såsom allerede eksisterende langt QT-syndrom og hypokaliæmi.

Sikkerhed og effekt er endnu ikke fastslået hos patienter med en neurogenisk årsag til detrusoroveraktivitet.

Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp-lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Angioødem med luftvejsobstruktion er rapporteret hos nogle patienter, der har fået solifenacinsuccinat. Hvis der forekommer angioødem, bør behandling med solifenacinsuccinat seponeres, og passende relevant behandling og/eller foranstaltninger bør iværksættes.

Anafylaktisk reaktion er rapporteret hos nogle patienter behandlet med solifenacinsuccinat. Hos patienter, som udvikler anafylaktiske reaktioner, bør behandling med solifenacinsuccinat seponeres, og anden passende behandling og/eller foranstaltninger bør igangsættes.

Den maksimale virkning af Solifenacinsuccinat ”Accord” 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 med anticholinerge egenskaber kan resultere i mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger. Der skal gå ca. en uge efter ophør af behandling med Solifenacinsuccinat ”Accord”, før anden anticholinerg behandling påbegyndes. Den terapeutiske effekt af solifenacin kan være nedsat ved samtidig administration af cholinerge receptoragonister.

Solifenacin kan reducere virkningen af lægemidler, som stimulerer den gastrointestinale motilitet, såsom metoclopramid og cisaprid.

Farmakokinetiske interaktioner

*In vitro*-studier har demonstreret, at solifenacin i terapeutiske koncentrationer ikke hæmmer CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4. Det er derfor usandsynligt, at solifenacin ændrer clearance af lægemidler, som metaboliseres af disse CYP-enzymer.

Effekten af andre lægemidler på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af ketoconazol (200 mg/dag), en potent CYP3A4-hæmmer, resulterede i en fordobling af solifenacins AUC, mens ketoconazol i en dosis på 400 mg/dag resulterede i en tredobling af solifenacins AUC. Derfor bør den maksimale dosis af Solifenacinsuccinat ”Accord” begrænses til 5 mg ved samtidig behandling med ketoconazol eller terapeutiske doser af andre potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med solifenacin og en potent CYP3A4-hæmmer er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion.

Virkningen af enzyminduktion på solifenacins farmakokinetik og dets metabolitter er ikke blevet studeret. Det samme gælder effekten af højaffinitet-CYP3A4-substrater på solifenacin. Da solifenacin metaboliseres af CYP3A4, er farmakokinetiske interaktioner mulige med andre CYP3A4-substrater med højere affinitet (f.eks. verapamil, diltiazem) og CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin).

Effekten af solifenacin på andre lægemidlers farmakokinetik

*Orale kontraceptiva*

Indtagelse af solifenacin har ikke vist nogen farmakokinetisk interaktion mellem solifenacin og orale kombinationskontraceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

*Warfarin*

Indtagelse af solifenacin ændrede ikke på R-warfarins eller S-warfarins farmakokinetik eller deres effekt på protrombintiden.

*Digoxin*

Indtagelse af solifenacin viste ikke nogen virkning på digoxins farmakokinetik.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

Graviditet

Der forefindes ikke kliniske data fra kvinder, der er blevet gravide, mens de har taget solifenacin. Dyrestudier indikerer ikke direkte skadelige virkninger på fertilitet, embryonal/føtal udvikling eller fødsel (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Solifenacinsuccinat ”Accord” til gravide kvinder.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende udskillelsen af solifenacin i modermælk hos mennesker.

Hos mus blev solifenacin og/eller dets metabolitter udskilt i mælk og forårsagede en dosisafhængig mangel på trivsel hos nyfødte mus (se pkt. 5.3). Solifenacinsuccinat ”Accord” bør derfor ikke anvendes under amning.

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

Ikke mærkning.

Eftersom solifenacin ligesom øvrige anticholinergika kan forårsage sløret syn og i sjældne tilfælde somnolens og træthed (se pkt. 4.8), kan evnen til at køre bil og betjene maskiner påvirkes negativt.

**4.8 Bivirkninger**

Sammenfatning af sikkerhedsprofil

På grund af den farmakologiske effekt af solifenacin, kan solifenacinsuccinat ”Accord” forårsage anticholinerge bivirkninger (generelt) af mild eller moderat grad. Hyppigheden af anticholinerge bivirkninger er dosisrelateret.

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

Bivirkningstabel

| **System-organklasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig**  **(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden**  **(≥ 1/10.000 til <1/1,000)** | **Meget sjælden**  **(<1/10.000)** | **Ikke kendt**  **(kan ikke estimeres ud fra de forhånden-værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Urinvejsin-fektion, blære- betændelse |  |  |  |
| Immunsystemet |  |  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion\* |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  |  |  | Nedsat appetit\* Hyperkaliæmi\* |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  |  | Hallucina-tioner\*, forvirret tilstand\* | Delirium\* |
| Nervesystemet |  |  | Somnolens, ændret smags-forstyrrelser | Svimmel-hed\*, Hovedpine\* |  |  |
| Øjne |  | Sløret syn | Tørre øjne |  |  | Glaukom\* |
| Hjerte |  |  |  |  |  | Torsade de Pointes\*,  QT-forlængelse på EKG\*,  atrieflimmer\*,  palpitationer\*,  takykardi\* |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Nasal tørhed |  |  | Dysfoni\* |
| Mave-tarm-kanalen | Tør mund | Forstop-pelse, kvalme, dyspepsi, abdominal-smerter | Gastro-øsofageal refluks- sygdom, tør hals | Kolon- obstruktion, påvirkning af afføring, opkastning\* |  | Ileus\*, abdominalt ubehag\* |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  |  | Leverlidelser\*, unormal leverfunktionstest\* |
| Hud og subkutane væv |  |  | Tør hud | Pruritus\*, udslæt\* | Erythema multiforme\*, nældefeber\*, angioødem\* | Eksfoliativ dermatitis\* |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  |  | Muskelsvaghed\* |
| Nyrer og urinveje |  |  | Vandlad-ningsbesvær | Urin-retention |  | 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering med solifenacin kan potentielt medføre alvorlige anticholinerge bivirkninger.

Den højeste dosis af solifenacinsuccinat, som ved et uheld er blevet givet til en patient, er 280 mg i et tidsrum på 5 timer, hvilket resulterede i ændret mentalstatus, der dog ikke krævede 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 ved øvrige anticholinerge midler, kan symptomerne behandles som følger:

* Alvorlige centrale anticholinerge virkninger såsom hallucinationer eller udtalt excitation behandles med physostigmin eller carbachol.
* Kramper eller udtalt excitation behandles med benzodiazepiner.
* Respirationsinsufficiens behandles med kunstigt åndedræt.
* Takykardi behandles med betablokkere.
* Urinretention behandles med kateterisation.
* Mydriasis behandles med pilocarpin-øjendråber, og/eller patienten anbringes i et mørkt rum.

Som med øvrige antimuscarine midler skal man i tilfælde af overdosering være ekstra opmærksom på patienter med kendt risiko for QT-forlængelse (dvs. hypokalæmi, bradykardi og samtidig administration af lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet) og relevante præeksisterende hjertelidelser (dvs. myokardieiskæmi, arytmi, kongestivt hjertesvigt).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G04B D08. Urologiske midler; midler mod hyppig urinering og inkontinens.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, specifik cholinerg-receptorantagonist.

Farmakodynamisk virkning

Urinblæren innerveres af parasympatiske cholinerge nerver. Acetylcholin sammentrækker den glatte detrusormuskel via muscarine receptorer, hvoraf M3-subtypen overvejende er involveret. Farmakologiske *in vitro*- og *in vivo*-studier indikerer, at solifenacin er en kompetitiv hæmmer af den muscarine M3-subtype-receptor. Det er desuden vist, at solifenacin er en specifik hæmmer af muscarine receptorer, idet solifenacin har lav eller ingen affinitet for andre testede receptorer og ionkanaler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling med solifenacin i doser på 5 mg og 10 mg dagligt er blevet studeret i adskillige dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg med mænd og kvinder med overaktiv blære. Som vist i nedenstående tabel giver doser à både 5 mg og 10 mg solifenacin statistisk signifikante forbedringer i de primære og sekundære endpoints sammenlignet med placebo. Virkningen blev observeret inden for én uge efter behandlingens påbegyndelse og stabiliseredes over en periode på 12 uger. Et open-label langtidsstudie viste, at virkningen varede ved i mindst 12 måneder. Efter 12 ugers behandling var ca. 50 % af de patienter, som led af inkontinens før behandlingen, fri for inkontinensepisoder, og 35 % af patienterne opnåede en vandladningsfrekvens på mindre end 8 vandladninger pr. dag. Behandling af symptomerne på overaktiv blære resulterer også i forbedringer med hensyn til en række livskvalitetsparametre såsom generel sundhedsopfattelse, inkontinensens indvirkning, rollebegrænsninger, fysiske begrænsninger, sociale begrænsninger, følelser, sværhedsgrad af symptomer, sværhedsgradsmålinger og søvn/energi.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Placebo | Solifenacin-  succinat  5 mg én gang dagligt | Solifenacin- succinat  10 mg én gang dagligt | Tolterodin  2 mg to gange dagligt |
| **Antal vandladninger pr. døgn** |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig baseline  Gennemsnitlig reduktion fra baseline  % ændring fra baseline  n  p-værdi\* | 11,9  1,4  (12 %)  1138 | 12,1  2,3  (19 %)  552  <0,001 | 11,9  2,7  (23 %)  1158  <0,001 | 12,1  1,9  (16 %)  250  0,004 |
| **Antal urgeepisoder pr. døgn** |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig baseline  Gennemsnitlig reduktion fra baseline  % ændring fra baseline  n  p-værdi\* | 6,3  2,0  (32 %)  1124 | 5,9  2,9  (49 %)  548  <0,001 | 6,2  3,4  (55 %)  1151  <0,001 | 5,4  2,1  (39 %)  250  0,031 |
| **Antal episoder af inkontinens pr. døgn** |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig baseline  Gennemsnitlig reduktion fra baseline  % ændring fra baseline  n  p-værdi\* | 2,9  1,1  (38 %)  781 | 2,6  1,5  (58 %)  314  <0,001 | 2,9  1,8  (62 %)  778  <0,001 | 2,3  1,1  (48 %)  157  0,009 |
| **Antal episoder af nocturi pr. døgn** |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig baseline  Gennemsnitlig reduktion fra baseline  % ændring fra baseline  n  p-værdi\* | 1,8  0,4  (22 %)  1005 | 2,0  0,6  (30 %)  494  0,025 | 1,8  0,6  (33 %)  1035  <0,001 | 1,9  0,5  (26 %)  232  0,199 |
| **Udtømningsvolumen pr. vandladning** |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig baseline  Gennemsnitlig reduktion fra baseline  % ændring fra baseline  n  p-værdi\* | 166 ml  9 ml  (5 %)  1135 | 146 ml  32 ml  (21 %)  552  <0,001 | 163 ml  43 ml  (26 %)  1156  <0,001 | 147 ml  24 ml  (16 %)  250  <0,001 |
| **Antal af bind pr. døgn** |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig baseline  Gennemsnitlig reduktion fra baseline  % ændring fra baseline  n  p-værdi\* | 3,0  0,8  (27 %)  238 | 2,8  1,3  (46 %)  236  <0,001 | 2,7  1,3  (48 %)  242  <0,001 | 2,7  1,0  (37 %)  250  0,010 |

Bemærk: I fire af de pivotale studier blev der anvendt 10 mg solifenacinsuccinat og placebo. I to ud af fire studier blev der også brugt 5 mg solifenacinsuccinat og ét af studierne inkluderede 2 mg tolterodin to gange dagligt.

Ikke alle parametre og behandlingsgrupper blev evalueret i de enkelte studier. Derfor kan det angivne antal patienter afvige for de enkelte parametre og behandlingsgrupper.

\*p-værdi for den parvise sammenligning med placebo.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter indtagelse af solifenacin-tabletter nås de maksimale solifenacin-plasma­koncentrationer (Cmax) efter 3 til 8 timer. Tmax er uafhængig af dosis. Cmax og areal under kurven (AUC) stiger proportionalt med dosis mellem 5 og 40 mg. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 90 %. Fødeindtagelse påvirker ikke solifenacins Cmax og AUC.

Fordeling

Solifenacins tilsyneladende fordelingsvolumen efter intravenøs administration er ca. 600 l. Solifenacin er i stort omfang (ca. 98 %) bundet til plasmaproteiner, primært α1-syre-glycoprotein.

Biotransformation

Solifenacin metaboliseres ekstensivt i leveren, primært af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Der eksisterer dog alternative metaboliseringsveje, der kan bidrage til metaboliseringen af solifenacin. Den systemiske clearance er ca. 9,5 l/t, og solifenacins terminale halveringstid er 45-68 timer. Efter oral administration er én farmakologisk aktiv (4R-hydroxy-solifenacin) og tre inaktive metabolitter (N-glucuronid, N-oxid og 4R-hydroxy-N-oxid af solifenacin) blevet identificeret i plasma.

Elimination

Efter administration af en enkeltdosis på 10 mg solifenacin [14C-mærket] sporedes ca. 70 % af radioaktiviteten i urin og 23 % i fæces i løbet af 26 dage. I urinen genfindes ca. 11 % af radioaktiviteten som uomdannet aktiv substans, ca. 18 % som N-oxid-metabolit, 9 % som 4R-hydroxy-N-oxid-metabolit og 8 % som 4R-hydroxy-metabolit (aktiv metabolit).

Linearitet/non-linearitet

Der er lineær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval.

Andre særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering baseret på patientens alder er ikke nødvendig. Studier med ældre patienter har vist, at eksponeringen for solifenacin, udtrykt som AUC, efter administration af solifenacin- succinat (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 hos ældre patienter, og den terminale halveringstid var ca. 20 % længere hos ældre patienter. Disse beskedne forskelle anses ikke for at være klinisk signifikante.

Solifenacins farmakokinetik er ikke fastslået hos børn og unge.

Køn

Solifenacins famakokinetik er ikke påvirket af køn.

Race

Solifenacins farmakokinetik er ikke påvirket af race.

Nedsat nyrefunktion

Solifenacins AUC og Cmax hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er ikke signifikant anderledes end de værdier, der ses hos raske frivillige forsøgspersoner. Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) er eksponeringen for solifenacin signifikant højere end i kontrolgrupperne med stigninger i Cmax på ca. 30 %, i AUC på mere end 100 % og i t½ på mere end 60 %. Der er observeret en statistisk signifikant sammenhæng mellem kreatininclearance og solifenacinclearance.

Solifenacins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter i hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7 til 9) påvirkes Cmax ikke, AUC stiger med 60 % og t½ fordobles. Solifenacins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ikke-kliniske data afslører ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet, fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicicitet. I studier af præ- og postnatal udvikling hos mus forårsagede solifenacinbehandling af moderen under diegivning et dosisafhængigt fald i overlevelsesratio, nedsat vægt af unger og langsommere fysisk udvikling ved kliniske relevante niveauer.

Dosisrelateret øget dødelighed uden forudgående kliniske tegn forekom hos juvenile mus behandlet fra dag 10 eller 21 efter fødslen med doser, der havde farmakologisk effekt, og i begge grupper var dødeligheden højere end hos voksne mus. Hos juvenile mus behandlet fra dag 10 efter fødslen var plasmaeksponeringen højere end hos voksne mus; fra dag 21 efter fødslen og fremefter var den systemiske eksponering sammenlignelig med den hos voksne mus. De kliniske implikationer af den øgede dødelighed hos juvenile mus kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Hypromellose (3 cps) (E464)

Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Hypromellose (5 cps) (E464)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000 (E1521)

Gul jernoxid (E172) (5 mg)

Red jernoxid (E172) (10 mg)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forhold vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i PVC/PVdC‑aluminium-blisterkort.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 52916

10 mg: 52917

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. oktober 2019