

1. november 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Soliteva, filmovertrukne tabletter**

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

29363

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Soliteva

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

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

10 mg

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 78,0 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg

Lysegul til gul, rund, standardkonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8 mm, præget med ”S5” på den ene side af tabletten og uden prægning på den anden side.

10 mg

Lys pink til pink, rund, standardkonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8 mm, præget med ”S10” på den ene side af tabletten og uden prægning på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

*Voksne, herunder ældre*

Den anbefalede dosis er 5 mg solifenacinsuccinat en gang daglig. Dosis kan øges til 10 mg solifenacinsuccinat en gang daglig, hvis der er behov for det.

*Pædiatrisk population*

Der ikke er dokumentation for sikkerhed og virkning hos børn. Derfor bør solifenacinsuccinat ikke anvendes til børn.

*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) skal behandles med forsigtighed, og dosis må ikke overskride 5 mg en gang daglig (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) skal behandles med forsigtighed, og dosis må ikke overskride 5 mg en gang daglig (se pkt. 5.2).

*Potente cytochrom P450 3A4-hæmmere*

Den maksimale dosis af solifenacinsuccinat 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).

Administration

Tabletterne skal tages oralt, kan tages med eller uden mad og skal synkes hele med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med urinretention, svær gastrointestinal lidelse (herunder toksisk megacolon), myasthenia gravis eller snævervinkelglaukom og til 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, og som behandles med en stærk 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 solifenacinsuccinat påbegyndes. Ved samtidig urinvejsinfektion bør passende antibiotisk behandling igangsættes.

Soliteva 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 en gang daglig.
* moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) (se pkt. 4.2. og 5.2.). Dosis bør ikke overskride 5 mg en gang daglig.
* samtidig brug af en stærk CYP3A4-hæmmer f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.2 og 4.5).
* hiatus hernie/gastroøsofagal refluks og/eller til patienter, som samtidig tager medicin, som kan forårsage eller forværre øsofagitis (såsom biofosfonater).
* autonom neuropati.

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

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

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

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

Den maksimale virkning af solifenacinsuccinat 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 anticholinerge egenskaber, kan resultere i mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger. Der skal gå ca. en uge efter ophør af Soliteva-behandling, inden en anden anticholinerg behandling påbegyndes. Den terapeutiske virkning af solifenacin kan nedsættes ved samtidig administration af cholinerge receptoragonister.

Solifenacin kan reducere virkningen af midler, 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 levermicrosomer 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. Derfor bør maksimal dosis af Soliteva 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 tillige med 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).

Solifenacins virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*Orale kontraceptiva*

Administration af solifenacinsuccinat har ikke vist farmakokinetisk interaktion med orale kombinationskontraceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

*Warfarin*

Administration af solifenacinsuccinat ændrede ikke på *R*-warfarins eller *S*-warfarins farmakokinetik eller deres virkning på protrombintiden.

*Digoxin*

Administration af solifenacinsuccinat viste ikke nogen virkning på digoxins farmakokinetik.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af solifenacinsuccinat til gravide. Dyrestudier indikerer ikke direkte skadelige virkninger på drægtighed, embryoets/fosterets udvikling, fødsel (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide.

Amning

Der er ingen data tilgængelige vedrørende udskillelsen af solifenacinsuccinat i modermælk hos mennesker. Solifenacin og/eller dets metabolitter udskilles i mælk hos mus og forårsager en dosisafhængig mangel på trivsel hos nyfødte mus (se pkt. 5.3). Solifenacinsuccinat bør derfor undgås ved amning.

Fertilitet

Der forefindes ikke tilgængelige data vedrørende virkningen af solifenacinsuccinat på mandlig og kvindelig fertilitet (se pkt. 5.3). Dyrestudier indikerer ikke direkte skadelig virkning på fertiliteten. Den mulige risiko for mennesker er ukendt. Som forholdsregel bør solifenacinsuccinat ikke bruges af patienter, der planlægger graviditet.

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

Ikke mærkning.

Da solifenacin, som 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**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Som følge af den farmakologiske effekt af solifenacin, kan solifenacinsuccinat forårsage anticholinerge bivirkninger (generelt) af mild eller moderat grad. Forekomsten af disse bivirkninger er dosisrelateret.

Den hyppigst rapporterede bivirkning ved brug af solifenacinsuccinat er mundtørhed, som forekom hos 11 % af patienterne behandlet med 5 mg en gang daglig, 22 % af patienterne behandlet med 10 mg en gang daglig og 4 % af patienterne behandlet med placebo. Graden af mundtørhed var generelt mild og førte kun lejlighedsvis til, at behandlingen blev afbrudt. Generelt er compliance meget høj (ca. 99 %), og ca. 90 % af patienterne i behandling med solifenacinsuccinat gennemførte den fulde behandlingsperiode på 12 uger.

Bivirkningstabel

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasser i henhold til MedDRA** | **Meget almindelig ≥1/10** | **Almindelig ≥1/100, <1/10** | **Ikke almindelig ≥1/1.000, <1/100** | **Sjælden ≥1/10.000, <1/1.000)** | **Meget sjælden <1/10.000** | **Ukendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvæ-rende data)** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Urinvejsinfektion, blærebetændelse |  |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion\* |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  |  |  | Nedsat appetit\*  Hyperkaliæmi\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  |  |  | Hallucinatio-ner\*  Forvirrings­tilstand\* | Delirium\* |
| **Nervesystemet** |  |  | Somnolens, ændret smagsopfattelse | Svimmelhed\*  Hovedpine\* |  |  |
| **Øjne** |  | Sløret syn | Tørre øjne |  |  | Glaukom\* |
| **Hjerte** |  |  |  |  |  | Torsade de Pointes\*  Ekg visende QT-forlængelse\*  Atrieflimren\*  Palpitationer\*  Takykardi\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Nasal tørhed |  |  | Dysfoni\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtørhed | Konstipation, kvalme, dyspepsi, abdominalsmerter | Gastro-øsofageal refluks, tør hals | Kolon-obstruktion, påvirkning af afføring  Opkastning\* |  | Ileus\*  Abdominalt ubehag\* |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  |  | Leversygdom\*  Unormal leverfunktions­test\* |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Tør hud | Udslæt\*,  Kløe\* | Erythema multiforme\*, nældefeber\*  angioødem\* | Eksfoliativ dermatitis\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  |  |  | Muskelsvaghed\* |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Vandladnings-besvær | 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

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering med solifenacin kan give alvorlige anticholinerge 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 indenfor 1 time, men opkastning bør ikke induceres.

Som med 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 placeres i et mørkt rum.

Som med øvrige antimuscarine midler bør 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 forlænger QT-intervallet) og relevante hjertelidelser (dvs. myocardie iskæmi, arytmi, hjertesvigt).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 04 BD 08. Urologiske antispasmodica.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, specifik cholinerg-receptorantagonist.

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

Farmakodynamisk virkning

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

Som vist i nedenstående tabel giver både 5 mg og 10 mg solifenacinsuccinat-doser statistisk signifikante forbedringer i primære og sekundære endpoints sammenlignet med placebo. Effekten ses inden for en uges behandling og stabiliseres i løbet af de næste 12 uger. Et langtids-åbent studie viser, at effekten opretholdes i mindst 12 måneder. Efter 12 ugers behandling var ca. 50 % af patienterne, der før behandling led af inkontinens, fri for inkontinensepisoder, og 35 % af patienterne opnåede en vandladningsfrekvens på mindre end 8 vandladninger pr. dag. Behandling af symptomerne forbundet med overaktiv blære forbedrer også livskvaliteten (generel sundhedsopfattelse, inkontinensens indvirkning, rolle begrænsninger, 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** | **Solifenacinsuccinat 5 mg en gang daglig** | **Solifenacinsuccinat 10 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 | 1.138 | 552 | 1.158 | 250 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,004 |
|  |  |  |  |  |
| **Antal urgeepisoder 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 | 1.124 | 548 | 1.151 | 250 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | 0,031 |
|  |  |  |  |  |
| **Antal episoder af inkontinens pr. 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 nocturi 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 | 1.005 | 494 | 1.035 | 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 | 1.135 | 552 | 1.156 | 250 |
| p-værdi\* |  | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
|  |  |  |  |  |
| **Antal af bind 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 solifenacinsuccinat 10 mg og placebo. I 2 ud af 4 studier blev der også brugt solifenacinsuccinat 5 mg og ét af studierne inkluderede tolterodin 2 mg 2 gange daglig.

Ikke alle parametre og behandlingsgrupper er evalueret for 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**

Absorption

Efter oral indgift af Soliteva-tabletter nås maksimal solifenacin-plasmakoncentration (Cmax) 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 600 l efter intravenøs administration. En stor del af solifenacin (ca. 98 %) er bundet til plasmaproteiner, primært α1-syre glycoprotein.

Biotransformation

Solifenacin metaboliseres hovedsageligt i leveren af 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 en farmakologisk aktiv (4*R*-hydroxy solifenacin) og tre inaktive metabolitter (*N*-glucuronid, *N*-oxid og 4*R*-hydroxy-*N*-oxid af solifenacin) blevet identificeret i plasma.

Elimination

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

Linearitet/non-linearitet

Der er lineær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval.

Andre særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering baseret på alder er ikke nødvendig. Undersøgelser hos ældre har vist, at eksponering med solifenacin, udtrykt som AUC, efter administration af solifenacin- succinat (5 mg og 10 mg en gang daglig), 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 fastslået 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 er ikke signifikant forskellig fra værdierne fundet hos raske frivillige. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) er solifenacineksponeringen signifikant højere end i kontrolgruppen med stigninger i Cmax på ca. 30 %, AUC mere end 100 % og t½ mere end 60 %. Der er set 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 7-9) påvirkes Cmax ikke, AUC stiger med 60 % og t½ fordobles. Solifenacins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet, fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicicitet. I præ- og postnatale udviklingsstudier hos mus, forårsager solifenacinbehandling af moderen ved diegivning et dosisafhængigt fald i overlevelsesratio, nedsat vægt, og nedsat fysisk udvikling 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 hos voksne mus. De kliniske implikationer af den øgede dødelighed hos juvenile mus er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Crospovidon

Lactose

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk

*5 mg*

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol (polyethylenglycol 3350)

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

*10 mg*

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol (polyethylenglycol 3350)

Talcum (E553b)

Indigotin (E120)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 mg

OPA/A1/PVC-aluminium blisterpakning: 18 måneder.

PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminium blisterpakning: 2 år.

HDPE-beholder med silicagel-tørremiddel: 18 måneder.

HDPE-beholder med iltabsorberende kanister: 2 år.

10 mg

Blisterpakning: 2 år.

HDPE-beholder: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blisterpakning

Denne emballagetype kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

HDPE-beholder

Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

OPA/Al/PVC-aluminium blisterpakning

Pakningsstørrelser: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 og 200 stk.

PVC/ACLAR/PVDC/PVC aluminium blisterpakning

Pakningsstørrelser: 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 og 200 stk.

Hvid HDPE-beholder med børnesikret lukning og silicagel-tørremiddel

Pakningsstørrelser: 30 og 100 stk.

Hvid HDPE-beholder med børnesikret lukning og iltabsorberende kanister

Pakningsstørrelser: 30 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 54397

10 mg: 54398

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. juli 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. november 2018