

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacine Jubilant 5 mg filmomhulde tabletten
Solifenacine Jubilant 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg solifenacinesuccinaat, overeenkomend met 3,8 mg solifenacine.

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg solifenacinesuccinaat, overeenkomend met 7,5 mg solifenacine.

Hulpstoffen met bekend effect: elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 50 mg lactosemonohydraat; elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 100 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

De 5 mg tablet is een lichtgeel gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 5,6 mm, met 'D5' gegraveerd aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde.

De 10 mg tablet is een lichtroze gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 7,7 mm, met 'D6' gegraveerd aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Solifenacine Jubilant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en urineaandrang, zoals kan optreden bij patiënten met het overactieveblaassyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, inclusief ouderen

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 5 mg solifenacinesuccinaat. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot eenmaal daags 10 mg solifenacinesuccinaat.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom mag Solifenacine Jubilant niet worden gebruikt bij kinderen.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring > 30 ml/min). Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) moeten met voorzichtigheid worden behandeld en mogen niet meer krijgen dan 5 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (child-pughscore 7 tot 9) moeten met voorzichtigheid worden behandeld en mogen niet meer krijgen dan 5 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Krachtige remmers van cytochroom P450 3A4

De maximumdosis Solifenacine Jubilant moet worden beperkt tot 5 mg bij gelijktijdige behandeling met ketoconazol of therapeutische doses van andere krachtige CYP3A4-remmers, bijvoorbeeld ritonavir, nelfinavir, itraconazol (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

De Solifenacine Jubilant tabletten moeten oraal worden ingenomen en moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een vloeistof.

Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Solifenacine is gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie, een ernstige maag-darmaandoening (waaronder toxisch megacolon), myasthenia gravis of nauwehoekglaucoom en bij patiënten die een verhoogd risico lopen om deze aandoeningen te ontwikkelen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of matig ernstige leverfunctiestoornis en die worden behandeld met een krachtige CYP3A4-remmer, bijvoorbeeld ketoconazol (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Andere oorzaken van frequente mictie (hartfalen of een nieraandoening) moeten worden onderzocht vóór behandeling met Solifenacine Jubilant. Indien er sprake is van een urineweginfectie, moet een geschikte antibacteriële therapie worden gestart.

Solifenacine Jubilant moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met:

- klinisch significante obstructie van de blaasuitgang met een risico op urineretentie.
- gastro-intestinale obstructie.
- een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit.
- een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min; zie rubriek 4.2 en 5.2) en de dosis voor deze patiënten mag niet hoger zijn dan 5 mg.
- een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score van 7 tot 9; zie rubriek 4.2 en 5.2) en de dosis voor deze patiënten mag niet hoger zijn dan 5 mg.
- gelijktijdig gebruik van een krachtige CYP3A4-remmer, bijvoorbeeld ketoconazol (zie rubriek 4.2 en 4.5).
- hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen gebruiken (bijvoorbeeld bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren.
- autonome neuropathie.

QT-verlenging en torsade de pointes zijn waargenomen bij patiënten met risicofactoren, zoals reeds bestaand lange-QT-syndroom en hypokaliëmie.

De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld bij patiënten met een neurogene oorzaak voor detrusoroveractiviteit.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Angio-oedeem met luchtwegobstructie is gemeld bij sommige patiënten die solifenacine gebruiken. Indien angio-oedeem optreedt, moet Solifenacine Jubilant worden gestaakt en moet een geschikte behandeling worden ingesteld en/of moeten passende maatregelen worden genomen.

Anafylactische reacties zijn gemeld bij enkele patiënten die werden behandeld met solifenacine. Indien anafylactische reacties optreden, moet de behandeling met Solifenacine Jubilant worden gestaakt en moet een geschikte behandeling worden ingesteld en/of moeten passende maatregelen worden genomen.

Het maximale effect van Solifenacine Jubilant kan op zijn vroegst na 4 weken worden vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacologische interacties

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die anticholinerge eigenschappen hebben, kan resulteren in meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen. Alvorens met een andere anticholinerge therapie te beginnen, moet een interval van ongeveer een week worden gehanteerd na het stoppen van de behandeling met Solifenacine Jubilant. Het therapeutische effect van solifenacine kan worden verminderd indien het tegelijk met cholinerge receptoragonisten wordt toegediend.

Het effect van geneesmiddelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal bevorderen, zoals metoclopramide en cisapride, kan door solifenacine worden verminderd.

Farmacokinetische interacties

In vitro onderzoeken hebben getoond dat solifenacine in therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van uit humane levermicrosomen verkregen CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4. Daarom is het niet waarschijnlijk dat solifenacine de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van solifenacine

Solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg/dag), een krachtige CYP3A4-remmer, resulteerde in een verdubbeling van de AUC van solifenacine, terwijl ketoconazol met een dosis van 400 mg/dag resulteerde in een verdrievoudiging van de AUC van solifenacine. Daarom moet de maximumdosis Solifenacine Jubilant worden beperkt tot 5 mg bij gelijktijdig gebruik met ketoconazol of therapeutische doses van andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (zie rubriek 4.2). Gelijktijdige behandeling met solifenacine en een krachtige CYP3A4-remmer is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of een matig ernstige leverfunctiestoornis.

De effecten van enzyminductie op de farmacokinetiek van solifenacine en de metaboliëten ervan, noch het effect op de blootstelling aan solifenacine van substraten van CYP3A4 met een hogere affiniteit, zijn onderzocht. Aangezien solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen farmacokinetische interacties optreden met andere CYP3A4-substraten met een hogere affiniteit (zoals verapamil, diltiazem) en CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine).

Effecten van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

Inname van solifenacine liet geen farmacokinetische interactie zien van solifenacine op combinatiepreparaten van orale anticonceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

Warfarine

Inname van solifenacine zorgde niet voor een verandering van de farmacokinetiek van *R*-warfarine of *S*-warfarine of van hun effecten op de protrombinetijd.

Digoxine

Inname van solifenacine liet geen effect zien op de farmacokinetiek van digoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van vrouwen die zwanger werden tijdens de behandeling met solifenacine. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid, de ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie

rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van solifenacine in de moedermelk. Bij muizen werden solifenacine en/of de metabolieten ervan in de melk uitgescheiden, en veroorzaakten deze een dosisafhankelijke groeistoornis bij pasgeboren muizen (zie rubriek 5.3). Daarom moet het gebruik van Solifenacine Jubilant tijdens borstvoeding worden vermeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat solifenacine, net als andere anticholinergica, wazig zien en soms slaperigheid en vermoeidheid kan veroorzaken (zie rubriek 4.8, Bijwerkingen), kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ten gevolge van het farmacologische effect kan solifenacine anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (in het algemeen) lichte of matig ernstige aard. De frequentie van anticholinerge bijwerkingen is gerelateerd aan de dosis. De vaakst gemelde bijwerking van solifenacine was een droge mond. Dit kwam voor bij 11% van de patiënten behandeld met eenmaal daags 5 mg, bij 22% van de patiënten behandeld met eenmaal daags 10 mg en bij 4% van de met placebo behandelde patiënten. De ernst van de droge mond was over het algemeen licht en leidde slechts in enkele gevallen tot het afbreken van de behandeling. In het algemeen was de therapietrouw zeer hoog (ongeveer 99%) en ongeveer 90% van de patiënten behandeld met solifenacine voltooidde de volledige 12 weken durende behandelingsperiode in het kader van het onderzoek.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak ≥1/10	Vaak >1/100, <1/10	Soms >1/1.000, <1/100	Zelden >1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie Cystitis			
Immuunsysteem aandoeningen						Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselings stoornissen						Verminderde eetlust* Hyperkaliëmie*
Psychische stoornissen					Hallucinaties*, Verwardheid*	Delirium*
Zenuwstelsel aandoeningen			Slaperigheid Dysgeusie	Duizeligheid*, Hoofdpijn*		
Oogaandoeni		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*

ngen						
Hartaandoeningen						Torsades de pointes* Elektrocardiogram QT-verlengd* Atriumfibrillatie* Palpitaties* Tachycardie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Droge neusslijmvliezen			Dysfonie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Obstipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn	Gastro-oesofageale reflux Droge keel	Colonobstructie Fecale impactie Braken*		Ileus* Buikklasten*
Lever- en galaandoeningen						Leveraandoening* Afwijkende resultaten leverfunctietests*
Huid- en onderhuidsaandoeningen			Droge huid	Huiduitslag*, Pruritus*	Erythema multiforme*, Urticaria*, Angio-oedeem*	Dermatitis exfoliativa*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen						Spierzwakte*
Nier- en urinewegaandoeningen			Moeilijkheden met mictie	Urineretentie		Nierfunctiestoornis*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid Perifeer oedeem			

* post-marketing waargenomen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met solifenacine kan leiden tot ernstige anticholinerge effecten. De hoogste dosis solifenacine die onbedoeld aan één patiënt werd gegeven, was 280 mg in een periode van 5 uur. Dit resulteerde in veranderingen in mentale toestand waarvoor geen ziekenhuisopname nodig was.

Behandeling

In het geval van een overdosering met solifenacine moet de patiënt worden behandeld met actieve kool. Maagspoeling is zinvol wanneer dit binnen 1 uur wordt uitgevoerd, maar braken mag niet worden opgewekt.

Wat betreft andere anticholinergica kunnen symptomen als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal anticholinerge effecten, zoals hallucinaties of uitgesproken opwinding: behandelen met fysostigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepinen.
- Ademhalingsinsufficiëntie: behandelen met kunstmatige beademing.
- Tachycardie: behandelen met bètablokkers.
- Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie.
- Mydriase: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of door de patiënt naar een donkere ruimte over te brengen.

Zoals met andere antimuscarinica moet in geval van overdosering speciale aandacht worden besteed aan patiënten met een bekend risico op QT-verlenging (zoals hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en relevante hartaandoeningen in de anamnese (zoals myocardischemie, hartritmestoornissen en congestief hartfalen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urinaire antispasmodica, ATC-code: G04B D08.

Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasymphatische cholinerge zenuwen. Acetylcholine veroorzaakt samentrekking van het gladde spierweefsel van de detrusor via muscarinereceptoren, waarbij voornamelijk het M₃-subtype betrokken is. *In vitro* en *in vivo* farmacologische onderzoeken wijzen erop dat solifenacine een competitieve remmer van de muscarinereceptor van het M₃-subtype is. Bovendien is aangetoond dat solifenacine een specifieke antagonist voor muscarinereceptoren is met een lage of geen affiniteit voor verscheidene andere receptoren en ionkanalen die zijn getest.

Farmacodynamische effecten

Behandeling met solifenacine in doseringen van 5 mg en 10 mg eenmaal daags is onderzocht in verscheidene dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken onder mannen en vrouwen met een overactieve blaas.

Zoals weergegeven in de tabel hieronder, lieten zowel de dosis van 5 mg als van 10 mg solifenacine vergeleken met placebo een statistisch significante verbetering zien in de primaire en secundaire eindpunten. Binnen één week na het starten van de behandeling werd werkzaamheid waargenomen en deze stabiliseerde over een periode van 12 weken. Een langdurig open-labelonderzoek heeft aangetoond dat de werkzaamheid gedurende ten minste 12 maanden behouden bleef. Na 12 weken behandeling werd ongeveer 50% van de patiënten, met incontinentie vóór de behandeling, vrij van incontinentie en bereikte daarnaast 35% van de patiënten een mictiefrequentie van minder dan 8 micties per dag. Behandeling van de symptomen van overactieve blaas resulteert tevens in de verbetering van een aantal aspecten van de kwaliteit van leven, zoals de algemene gezondheidsperceptie, invloed van incontinentie op de kwaliteit van leven, rolbeperkingen, fysieke beperkingen, sociale beperkingen, emoties, ernst van de symptomen, maatregelen m.b.t. de ernst en de verhouding slaap/energie.

Resultaten (samengevoegde gegevens) van 4 gecontroleerde fase III-onderzoeken met een behandelingsduur van 12 weken

	Placebo	Solifenacine eenmaal daags 5 mg	Solifenacine eenmaal daags 10 mg	Tolterodine tweemaal daags 2 mg
Aantal micties/24 uur				
Gemiddeld in de uitgangssituatie	11,9	12,1	11,9	12,1
Gemiddelde afname t.o.v. de uitgangssituatie	1,4	2,3	2,7	1,9
% verandering t.o.v. de uitgangssituatie	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-waarde*		<0,001	<0,001	0,004
Aantal aandrangepisoden/24 uur				
Gemiddeld in de uitgangssituatie	6,3	5,9	6,2	5,4
Gemiddelde afname t.o.v. de uitgangssituatie	2,0	2,9	3,4	2,1
% verandering t.o.v. de uitgangssituatie	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p-waarde*		<0,001	<0,001	0,031
Aantal incontinentie-episoden/24 uur				
Gemiddeld in de uitgangssituatie	2,9	2,6	2,9	2,3
Gemiddelde afname t.o.v. de uitgangssituatie	1,1	1,5	1,8	1,1
% verandering t.o.v. de uitgangssituatie	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-waarde*		<0,001	<0,001	0,009
Aantal nycturie-episoden/24 uur				
Gemiddeld in de uitgangssituatie	1,8	2,0	1,8	1,9
Gemiddelde afname t.o.v. de uitgangssituatie	0,4	0,6	0,6	0,5
% verandering t.o.v. de uitgangssituatie	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-waarde*		0,025	<0,001	0,199
Geloosd volume/mictie				
Gemiddeld in de uitgangssituatie	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Gemiddelde toename t.o.v. de uitgangssituatie	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml

uitgangssituatie % verandering t.o.v. de uitgangssituatie	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-waarde*		<0,001	<0,001	<0,001
Aantal luiers/24 uur				
Gemiddeld in de uitgangssituatie	3,0	2,8	2,7	2,7
Gemiddelde afname t.o.v. de uitgangssituatie	0,8	1,3	1,3	1,0
% verandering t.o.v. de uitgangssituatie	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-waarde*		<0,001	<0,001	0,010

Opmerking: In 4 van de hoofdonderzoeken werden solifenacine 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 onderzoeken werd tevens solifenacine 5 mg gebruikt en in één onderzoek tolterodine 2 mg tweemaaldaags.

Niet alle parameters en behandelingsgroepen werden in elk afzonderlijke onderzoek geëvalueerd. Daarom kunnen de genoemde aantallen patiënten verschillen per parameter en per behandelingsgroep.

* p-waarde voor de paarsgewijze vergelijking ten opzichte van placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

Absorptie

Na inname van solifenacinetabletten worden maximum plasmaconcentraties (C_{max}) solifenacine bereikt na 3 tot 8 uur. De t_{max} is onafhankelijk van de dosis. De C_{max} en de oppervlakte onder de curve (AUC) nemen evenredig toe met de dosis tussen 5 en 40 mg. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 90%. Voedselinname heeft geen effect op de C_{max} en de AUC van solifenacine.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van solifenacine na intraveneuze toediening is ongeveer 600 l. Solifenacine wordt in sterke mate (ongeveer 98%) gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk α_1 -glycoproteïnezuur.

Biotransformatie

Solifenacine wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Er zijn echter ook andere metabole routes die kunnen bijdragen aan het metabolisme van solifenacine. De systemische klaring van solifenacine is ongeveer 9,5 l/uur en de terminale halfwaardetijd bedraagt 45-68 uur. Na orale toediening zijn in het plasma, naast solifenacine, één actieve metaboliet (4R-hydroxysolifenacine) en drie inactieve metabolieten (N-glucuronide, N-oxide en 4R-hydroxy-N-oxide solifenacine) gevonden.

Eliminatie

Na eenmalige toediening van 10 mg [^{14}C -gelabeld] solifenacine werd ongeveer 70% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 23% in de feces, gedurende 26 dagen. In de urine werd ongeveer 11% van de radioactiviteit teruggevonden als onveranderde werkzame stof; ongeveer 18% als de *N*-oxide metaboliet, 9% als de 4*R*-hydroxy-*N*-oxide metaboliet en 8% als de 4*R*-hydroxy metaboliet (actieve metaboliet).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek is lineair in het therapeutische dosisbereik.

Kenmerken bij patiënten

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing nodig op basis van leeftijd. Onderzoeken bij ouderen hebben aangetoond dat de blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt als de AUC na toediening van solifenacine (5 mg en 10 mg eenmaal daags) vergelijkbaar was bij gezonde oudere proefpersonen (65-80 jaar) en gezonde jonge proefpersonen (jonger dan 55 jaar). De gemiddelde absorptiesnelheid, uitgedrukt als t_{\max} , lag iets lager en de terminale halfwaardetijd was ongeveer 20% langer bij oudere proefpersonen. Deze geringe verschillen werden niet klinisch significant geacht.

De farmacokinetiek van solifenacine is niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten.

Geslacht

De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het ras.

Nierfunctiestoornis

De AUC en C_{\max} van solifenacine bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis was niet significant verschillend van die bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de blootstelling aan solifenacine significant groter dan bij de controleproefpersonen, met toename in C_{\max} van ongeveer 30%, AUC van meer dan 100% en $t_{1/2}$ van meer dan 60%. Een statistisch significant verband werd waargenomen tussen de creatinineklaring en de klaring van solifenacine.

De farmacokinetiek bij patiënten die hemodialyse ondergaan, is niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score van 7 tot 9) wordt de C_{\max} niet beïnvloed, nam de AUC met 60% toe en verdubbelde de $t_{1/2}$. De farmacokinetiek van solifenacine is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, vruchtbaarheid, embryofetale ontwikkeling, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In het onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij muizen veroorzaakte de

behandeling met solifenacine van de moeder tijdens het zogen een dosisafhankelijk lager overlevingspercentage post partum, een verlaagd gewicht van de pup en een langzamere fysieke ontwikkeling bij klinisch relevante concentraties.

Dosisgerelateerde verhoogde mortaliteit zonder voorafgaande klinische symptomen kwam voor bij juveniele muizen die vanaf dag 10 of 21 na de geboorte werden behandeld met doseringen die een farmacologisch effect bereikten. Beide groepen hadden een hogere mortaliteit in vergelijking met volwassen muizen. Bij juveniele muizen die postnataal op dag 10 werden behandeld, was de plasmablootstelling hoger dan bij volwassen muizen; vanaf postnatale dag 21 was de systemische blootstelling vergelijkbaar met die van volwassen muizen. De klinische implicaties van de verhoogde mortaliteit bij juveniele muizen zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Solifenacine Jubilant 5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Hypromellose 2910 (E464)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Macrogol 8000
Talk (E553b)
Hypromellose 2910 (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Solifenacine Jubilant 10 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Hypromellose 2910 (E464)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Macrogol 8000
Talk (E553b)
Hypromellose 2910 (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking:

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van doorzichtig PVC/Aluminium.

Verpakkingsgrootten:

30, 90 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axess Business Park
Guldensporenpark 22 – Blok C
9820 Merelbeke
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114788 (5mg)

RVG 114789 (10mg)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2015

Datum van hernieuwing van de vergunning: 13 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 12 juli 2019