

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019
Bladzijde : 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacinesuccinaat Teva 5 mg, filmomhulde tabletten
Solifenacinesuccinaat Teva 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Solifenacinesuccinaat Teva 5 mg, filmomhulde tablet: Elke tablet bevat 5 mg solifenacinesuccinaat overeenkomend met 3,8 mg solifenacine.
Solifenacinesuccinaat Teva 10 mg, filmomhulde tablet: Elke tablet bevat 10 mg solifenacinesuccinaat overeenkomend met 7,5 mg solifenacine.

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 78,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Solifenacinesuccinaat Teva 5 mg filmomhulde tablet: lichtgeel tot geel, rond standaard convex, filmomhulde tablet, diameter 8 mm, gemarkeerd met "S5" op één zijde en glad aan de andere zijde van de tablet.

Solifenacinesuccinaat Teva 10 mg filmomhulde tablet: lichtrose tot rose, rond standaard convex, filmomhulde tablet, diameter 8 mm, gemarkeerd met "S10" op één zijde en glad aan de andere zijde van de tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met het overactieve-blaasyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

Dosering

Volwassenen, inclusief ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom dient solifenacinesuccinaat niet te worden gebruikt bij kinderen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 ml/min). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) dienen voorzichtig te worden behandeld en de dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9) dienen voorzichtig te worden behandeld en de dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Sterke remmers van cytochroom P450 3A4

De maximale dosis solifenacinesuccinaat dient beperkt te worden tot 5 mg bij gelijktijdig gebruik van ketoconazol of therapeutische doseringen van andere sterke CYP3A4-remmers, zoals ritonavir, nelfinavir, itraconazol (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Solifenacinesuccinaat Teva dient oraal te worden ingenomen en met wat vloeistof heel te worden doorgeslikt. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten met urineretentie, een ernstige gastro-intestinale aandoening (met inbegrip van toxisch megacolon), myasthenia gravis of nauwekamerhoekglaucoom, en patiënten met een risico op deze aandoeningen.

Patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie die worden behandeld met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Andere oorzaken van frequente mictie (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019

Bladzijde : 3

behandeling met Solifenacinesuccinaat Teva wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacinesuccinaat Teva dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten:

- met een klinisch significante obstructie van de blaas met een risico op urineretentie
- met gastro-intestinale obstructie
- met een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit
- met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 30 ml/min; zie rubrieken 4.2 en 5.2) en bij wie de dagelijkse dosering niet hoger mag zijn dan 5 mg
- met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9; zie rubrieken 4.2 en 5.2) en bij wie de dagelijkse dosering niet hoger mag zijn dan 5 mg
- die gelijktijdig behandeld worden met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubrieken 4.2 en 4.5)
- met een hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren, zoals bisfosfonaten
- met autonome neuropathie.

QT-verlenging en Torsade de Pointes zijn waargenomen bij patiënten met risicofactoren zoals bestaande lange-QT-syndroom en hypokaliëmie.

De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld bij patiënten met een neurogene oorzaak voor overactiviteit van de detrusor.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Angio-oedeem met luchtwegobstructie is gemeld bij enkele patiënten die solifenacinesuccinaat gebruikten. Indien angio-oedeem optreedt, dient solifenacinesuccinaat te worden gestaakt en zal een geschikte behandeling moeten worden ingesteld en/of zullen passende maatregelen moeten worden genomen.

Anafylactische reacties zijn gerapporteerd bij enkele patiënten die werden behandeld met solifenacinesuccinaat. Bij patiënten die anafylactische reacties ontwikkelen, dient het gebruik van solifenacinesuccinaat te worden gestaakt en dienen een passende behandeling en/of maatregelen te worden genomen.

Het maximale effect van solifenacinesuccinaat kan op zijn vroegst pas 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

SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019
Bladzijde : 4

resulteren in meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen. Alvorens met een andere anticholinerge therapie te beginnen, dient men een interval van ongeveer een week te hanteren na het stoppen van de behandeling met Solifenacinesuccinaat Teva. Het therapeutische effect van solifenacine kan verminderd worden indien het tegelijk met cholinerge receptoragonisten wordt toegediend.

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

Farmacokinetische interacties

In vitro studies hebben getoond dat solifenacine in therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van uit humane levermicrosomen verkregen CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, of 3A4. Derhalve is het niet aannemelijk dat solifenacine de klaring verandert van geneesmiddelen die ook 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 sterke CYP3A4-remmer, resulteerde in een verdubbeling van de AUC van solifenacine, terwijl een ketoconazol-dosis van 400 mg/dag resulteerde in een verdrievoudiging van de AUC van solifenacine. Daarom dient de maximale dosis Solifenacinesuccinaat Teva beperkt te worden tot 5 mg wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met ketoconazol of therapeutische doseringen van andere sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van solifenacine en een sterke CYP3A4-remmer is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie.

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

Effect van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Orale contraceptiva

Inname van solifenacinesuccinaat had geen invloed op de farmacokinetiek van combinatiepreparaten van orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel).

Warfarine

Inname van solifenacinesuccinaat had geen invloed op de farmacokinetiek van *R*-warfarine of *S*-warfarine en hun effecten op de protrombinetijd.

Digoxine

Inname van solifenacinesuccinaat had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine.

SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019
Bladzijde : 5

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over vrouwen die zwanger werden tijdens de behandeling met solifenacinesuccinaat. Dierproeven laten geen directe schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling 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 excretie van solifenacine in de moedermelk. Bij muizen werden solifenacine en/of haar metabolieten in de melk uitgescheiden en veroorzaakten deze een dosisafhankelijke groeistoornis bij pasgeboren muizen (zie rubriek 5.3). Daarom dient gebruik van solifenacinesuccinaat bij borstvoeding te worden vermeden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van solifenacine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Dierstudies duiden niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van solifenacinesuccinaat te vermijden bij patiënten die zwanger willen worden.

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 (zie rubriek 4.8) kan veroorzaken, kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ten gevolge van de farmacologische werking van solifenacine, kan solifenacinesuccinaat anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (in het algemeen) lichte of matige aard. De frequentie van anticholinerge bijwerkingen is dosisgerelateerd.

De meest gerapporteerde bijwerking van solifenacinesuccinaat was een droge mond. Dit kwam voor bij ongeveer 11% van de patiënten behandeld met 5 mg eenmaal per dag, bij 22% van de patiënten behandeld met 10 mg eenmaal per dag en in 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 staken van de behandeling. In het algemeen was de therapietrouw erg hoog (ongeveer 99%) en ongeveer 90% van de patiënten behandeld met solifenacinesuccinaat voltooidde de volledige studieperiode van 12 weken behandeling.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019
Bladzijde : 6

MedDRA orgaansysteemklassen	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.00	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie Cystitis			
Immuunsysteemaandoeningen						Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						Verminderde eetlust* Hyperkaliëmie*
Psychische stoornissen					Hallucinaties* Verwarde toestand*	Delirium*
Zenuwstelselaandoeningen			Slaperigheid Dysgeusie	Duizeligheid* Hoofdpijn*		
Oogaandoeningen		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
Hartaandoeningen						Torsade de Pointes* Elektrocardiogram QT verlengd* Atriumfibrillatie* Palpaties* Tachycardie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Droge neusslijmvliezen			Dysfonie*
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Obstipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn	Gastro-esofageale reflux Droge keel	Colonobstructie Fecale impactie Braken*		Ileus* Abdominale klachten*
Lever- en galaandoeningen						Leveraandoening* Abnormale resultaten Leverfunctietest*
Huid- of onderhuidaandoeningen			Droge huid	Pruritus* Huiduitslag*	Erythema multiforme* Urticaria* Angio-oedeem*	Exfoliatieve dermatitis*
Skeletspierstelsel- en Bindweefsel aandoeningen						Spierzwakte*
Nier- en urinewegaandoeningen			Mictieproblemen	Urineretentie		Nierfalen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid Perifeer oedeem			

*Post-marketing meldingen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019

Bladzijde : 7

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 solifenacinesuccinaat kan aanleiding geven tot ernstige anticholinerge effecten. De hoogste dosis solifenacinesuccinaat 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 overdosis met solifenacinesuccinaat dient de patiënt te worden behandeld met actieve kool. Maagspoeling is zinvol wanneer dit binnen 1 uur wordt uitgevoerd, maar braken mag niet worden opgewekt.

Zoals voor andere anticholinergica, kunnen symptomen als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal-anticholinerge effecten zoals hallucinaties of ernstige opwinding: behandelen met fystigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines.
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing.
- Tachycardie: behandelen met bètablokkers.
- Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie.
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine-oogdruppels en/of de patiënt in een donkere ruimte te plaatsen.

Zoals met andere antimuscarinica dient in geval van overdosering speciale aandacht te worden gegeven aan patiënten met een bekend risico op QT-verlenging (zoals hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en relevante hartziekten in de anamnese (zoals myocard-ischemie, aritmie en congestief hartfalen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische spasmolytica, ATC-code: G04B D08.

Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 8

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasymphatische cholinerge zenuwen. Acetylcholine veroorzaakt samentrekking van het gladde spierweefsel van de detrusor via muscarinereceptoren, voornamelijk van het M3-subtype. *In vitro* en *in vivo* farmacologische experimenten wijzen erop dat solifenacine een competitieve remmer van het M3-subtype van de muscarinereceptor 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 solifenacinesuccinaat in doseringen van 5 mg en 10 mg eenmaal daags is onderzocht in verscheidene dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies onder mannelijke en vrouwelijke patiënten met symptomen van een overactieve blaas.

Zoals onderstaande tabel laat zien, produceerden zowel de 5 mg als de 10 mg solifenacinesuccinaatdoseringen statistisch significante verbeteringen in de primaire en secundaire eindpunten ten opzichte van placebo. Het effect van de behandeling werd binnen 1 week na het starten van de behandeling waargenomen en stabiliseerde over een periode van 12 weken. Een langetermijn open-label-studie toonde aan dat de werkzaamheid behouden bleef gedurende ten minste 12 maanden. Na 12 weken behandeling werd ongeveer 50% van de patiënten met incontinentie voor behandeling vrij van incontinentie, en ongeveer 35% van de patiënten bereikte een mictiefrequentie van minder dan 8 micties per dag. Behandeling van de symptomen van overactieve blaas resulteerde tevens in een verbetering van een aantal aspecten van de "quality of life", 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 (gecombineerde analyse) van vier gecontroleerde Fase-3-studies met een behandelingsduur van 12 weken

	Placebo	Solifenacinesuccinaat 5 mg eenmaal per dag	Solifenacinesuccinaat 10 mg eenmaal per dag	Tolterodine 2 mg tweemaal per dag
Aantal micties per 24 uur				
Gemiddelde baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% verschil t.o.v. baseline	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-waarde*		<0,001	<0,001	0,004
Aantal urge-episodes per 24 uur				
Gemiddelde baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
% verschil t.o.v. baseline	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019
Bladzijde : 9

p-waarde*		<0,001	<0,001	0,031
Aantal incontinentie-episodes per 24 uur				
Gemiddelde baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
% verschil t.o.v. baseline	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-waarde*		<0,001	<0,001	0,009
Aantal nycturie-episodes per 24 uur				
Gemiddelde baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
% verschil t.o.v. baseline	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-waarde*		0,025	<0,001	0,199
Geplast volume per mictie				
Gemiddelde baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% verschil t.o.v. baseline	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-waarde*		<0,001	<0,001	<0,001
Aantal stuks incontinentiemateriaal gebruikt per 24 uur				
Gemiddelde baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
% verschil t.o.v. baseline	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-waarde*		<0,001	<0,001	0,010

Opmerking: In 4 van de belangrijkste studies werden solifenacinesuccinaat 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werd tevens solifenacinesuccinaat 5 mg gebruikt en 1 van de studies omvatte tolterodine 2 mg tweemaal daags.

Niet alle parameters en behandelgroepen zijn geëvalueerd in elke individuele studie. Daarom kunnen de aantallen patiënten in de tabel verschillen per parameter en per behandelgroep.

* p-waarde voor de paarsgewijze vergelijking met placebo

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inname van Solifenacinesuccinaat Teva tabletten worden maximum plasmaconcentraties (C_{max}) solifenacine na 3 tot 8 uur bereikt. 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

SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

beschikbaarheid is ongeveer 90%.

Voedselinname heeft geen invloed op de C_{max} en de AUC van solifenacine.

Distributie

Het distributievolume van solifenacine na intraveneuze toediening is ongeveer 600 l.

Solifenacine wordt in sterke mate (ongeveer 98%) gebonden aan plasmaproteïnen, 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 eliminatiehalfwaardetijd is 45-68 uur.

Na orale toediening zijn in het plasma, naast solifenacine, één farmacologisch actieve metaboliet (4*R*-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (*N*-glucuronide, *N*-oxide en 4*R*-hydroxy-*N*-oxide solifenacine) geïdentificeerd.

Eliminatie

Na eenmalige toediening van 10 mg [¹⁴C-gelabeld]-solifenacine werd over een periode van 26 dagen ongeveer 70% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 23% in de feces. 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

In het therapeutisch doseringsbereik is er sprake van lineaire farmacokinetiek.

Andere bijzondere populaties

Ouderen

Doseringaanpassing op basis van leeftijd is niet noodzakelijk. Studies bij oudere patiënten hebben aangetoond dat de blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt in AUC na toediening van solifenacinesuccinaat (5 mg en 10 mg eenmaal daags) gelijk was in gezonde oudere (65-80 jaar) en jongere (jonger dan 55 jaar) proefpersonen. De gemiddelde absorptiesnelheid, uitgedrukt als t_{max} , was iets langzamer en de eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 20% langer bij de oudere proefpersonen. Deze geringe verschillen werden klinisch niet significant geacht.

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

Geslacht

De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 11

Ras

De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het ras.

Nierinsufficiëntie

De AUC en C_{max} van solifenacine bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie was niet significant verschillend van die bij gezonde proefpersonen.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de blootstelling aan solifenacine significant hoger dan bij controlepersonen, met stijgingen in de C_{max} van ongeveer 30%, de AUC van meer dan 100% en de $t_{1/2}$ van meer dan 60%. Er werd een statistisch significant verband waargenomen tussen de creatinineklaring en de klaring van solifenacine.

De farmacokinetiek bij patiënten die hemodialyse ondergaan is niet onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9) is de C_{max} niet beïnvloed, de AUC met 60% toegenomen en $t_{1/2}$ verdubbeld. De farmacokinetiek van solifenacine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, vruchtbaarheid, ontwikkeling van het embryo/de foetus, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij muizen leidde solifenacine, in klinisch relevante concentraties, bij lacterende muizen tot een dosisafhankelijke postpartum-afname in overleving, gewichtsverlies en vertraagde fysieke ontwikkeling van de pups. 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 tot volwassen muizen. Bij juveniele muizen, die postnataal vanaf dag 10 werden behandeld, was de plasmablootstelling hoger dan bij volwassen muizen; vanaf postnataal 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

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose

Povidon

Crospovidon

SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 12

Lactose
Colloïdale silica anhydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

5 mg

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol (polyethyleenglycol 3350)
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)

10 mg

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol (polyethyleenglycol 3350)
Talk (E553b)
Karmijnrood (E120)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 mg:

PVC/Aclar/PVDC/PVC-Aluminium blisterverpakking: 2 jaar
OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakking: 18 maanden
HDPE-flessen met een zuurstofabsorberend busje: 2 jaar
HDPE-flessen met een silicagel-busje: 18 maanden

10 mg:

Blisterverpakkingen: 2 jaar
HDPE-flessen: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Flessen

**SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 13

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de goed gesloten verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Solifenacinesuccinaat Teva is verpakt in:

- OPA/Al/PVC-aluminium blisterverpakking
- PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminium blisterverpakking
- Witte HDPE-flessen met silicagel droogmiddel
- Witte HDPE-flessen met een zuurstofabsorberend busje.

Verpakkingsgrootten in blisterverpakkingen

3, 5, 10, 20, 30, 30x1, 50, 60, 90, 100 of 200 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten in flessen

30, 100 of 200 (2x100) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 117404, filmomhulde tabletten 5 mg
RVG 117406, filmomhulde tabletten 10 mg

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

SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 5 MG
SOLIFENACINESUCCINAAT TEVA 10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 12 februari 2019

Bladzijde : 14

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 maart 2016

Datum van laatste verlenging: 6 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 4 maart 2019

0219.9v.AV