

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacinesuccinaat Glenmark 5 mg filmomhulde tabletten
Solifenacinesuccinaat Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 109 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

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

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 104 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Elke 5 mg tablet is een ronde, lichtgele tablet met een diameter van ongeveer 8 mm, met de opdruk "390" aan één zijde.

Elke 10 mg tablet is een ronde, lichtroze tablet met een diameter van ongeveer 8 mm, met de opdruk "391" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Solifenacinesuccinaat Glenmark is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van volwassenen met urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en verhoogde aandrang, zoals kan voorkomen bij patiënten met overactieve blaassyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot matig-ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring >30 ml/min). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) dienen voorzichtig te worden behandeld en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht verstoorde leverfunctie. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9) dienen voorzichtig te worden behandeld en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 5.2).

Patiënten die worden behandeld met sterke remmers van cytochroom P450 3A4

De maximale dosering Solifenacinesuccinaat Glenmark 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).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom mag Solifenacinesuccinaat Glenmark niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Solifenacine is gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie, een ernstige gastro-intestinale aandoening (met inbegrip van toxisch megacolon), myasthenia gravis of geslotenkamerhoekglaucoom, 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 krachtige CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Andere oorzaken van frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de behandeling met Solifenacinesuccinaat Glenmark wordt gestart. Bij een ontsteking in de urinewegen moet een gepaste antibacteriële behandeling worden ingesteld.

Solifenacinesuccinaat Glenmark dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten:

- met een klinisch significante obstructie van de blaasuitgang met een risico op urineretentie.
- met gastro-intestinale obstructie.
- met een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit.
- met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min; zie rubrieken 4.2 en 5.2) en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg voor deze patiënten.
- met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9; zie rubrieken 4.2 en 5.2), en de dagelijkse dosering mag voor deze patiënten niet hoger zijn dan 5 mg.
- die gelijktijdig behandeld worden met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubrieken 4.2 en 4.5).
- met een hiatushernia/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 reeds bestaande lange-QT-syndroom en hypokaliëmie.

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

Angio-oedeem met luchtwegobstructie is gemeld bij sommige patiënten op solifenacinesuccinaat. Indien angio-oedeem optreedt, dient het gebruik van solifenacinesuccinaat te worden gestaakt en zal een geschikte behandeling moeten worden ingesteld en/of passende maatregelen worden genomen.

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

Het maximale effect van Solifenacinesuccinaat Glenmark kan op zijn vroegst pas na 4 weken worden vastgesteld.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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, dient men een interval van ongeveer een week te hanteren na het stoppen van de behandeling met Solifenacinesuccinaat Glenmark. 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 aangetoond 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 door deze 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 dosering van 400 mg/dag resulteerde in een verdrievoudiging van de AUC van solifenacine. Daarom dient de maximale dosering van Solifenacinesuccinaat Glenmark 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. Doordat solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 kunnen farmacokinetische interacties optreden met andere CYP3A4-substraten met een hogere affiniteit (zoals verapamil, diltiazem) en CYP3A4-induceerders (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine).

Effect van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiemiddelen

Inname van Solifenacinesuccinaat Glenmark had geen invloed op de farmacokinetiek van combinatiepreparaten van orale anticonceptiva (ethinyl-oestradiol en levonorgestrel).

Warfarine

Inname van Solifenacinesuccinaat Glenmark had geen invloed op de farmacokinetiek van R-warfarine en S-warfarine en hun effecten op de protrombinetijd.

Digoxine

Inname van Solifenacinesuccinaat Glenmark had geen invloed 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. Dierproeven laten geen directe schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie rubriek 5.3).

Het potentiële 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. In 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 Glenmark bij borstvoeding te worden vermeden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid.

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

Omdat solifenacine, net als andere anticholinerge stoffen, 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

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Vanwege de farmacologische werking kan solifenacine anticholinerge bijwerkingen veroorzaken die in het algemeen licht of matig van aard zijn. De frequentie van anticholinerge bijwerkingen is gerelateerd aan de dosis.

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

b. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

	Zeer vaak 1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1000	Zeer zelden 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikba re gegevens niet worden bepaald)
MedDRA Systeem/Orgaanklassen						
Infecties en parasitaire			Urinewegin			

aandoeningen			fecties Cystitis			
Psychische stoornissen					Hallucinat ies* Verwardh eid*	Delirium*
Zenuwstelselaandoeninge n			Slaperighei d Dysgeusie	Duizelighei d* Hoofdpijn*		
Oogaandoeningen		Wazig zicht	Droge ogen			Glaucoom *
Hartaandoeningen						Elektrocar diogram QT- verlenging * Torsade de Pointes* Atriumfib rilleren* Hartklopp ingen* Tachycard ie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeninge n			Droge neusslijmvl iezen			Dysfonie*
Maagdarmsstelselaandoeni ngen	Droge mond	Verstoppin g Misselijkh eid Dyspepsie Buikpijn	Gastro- oesofageale refluxziekte n Droge keel	Obstructie van de colon, Fecale impactie, Braken*		Ileus* Abdomina le klachten*
Huid- en onderhuidaandoeningen			Droge huid	Pruritus*, huiduitslag *	Erythema multiform e* Urticaria* , Angio- oedeem*	Exfoliatie ve dermatitis *
Nier- en urineweg- aandoeningen			Moeilijkhe den met mictie	Urineretent ie		Nierinsuff iciëntie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis sen			Vermoeidh eid Perifeer oedeem			
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen						Spierzwak te*
Lever- en						Leveraand

galaandoeningen						oening*, Anormale leverfunct ietest*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						Verminde eetlust* Hyperkali ëmie*
Immuunsysteemaandoeni ngen						Anafylacti sche reactie*

*Post-marketing meldingen

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

Zoals voor andere cholinerge stoffen ook geldt, kunnen symptomen als volgt worden behandeld:

- Ernstige centrale anticholinergische effecten zoals hallucinaties of ernstige opwinding: behandelen met fysostigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines.
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing.
- Tachycardie: behandelen met β -blokkers.
- Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie.
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of middels het overbrengen van de patiënt naar een donkere ruimte.

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 pre-existente hartziekten (zoals myocardischemie, aritmie en congestief hartfalen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere urologica, waaronder antispasmodica, urine-antispasmodica; ATC-code: G04B D08.

V 1.1, draft, 25-Jun-2018

DE/H/4776/001-002/DC-NL

Werkingmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

Farmacodynamische effecten

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasympathische 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 de muscarine M3 subtype receptor 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling met solifenacine in doseringen van 5 en 10 mg eenmaal daags is onderzocht in verscheidene dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies onder mannelijke en vrouwelijke patiënten met een overactieve blaas.

Eenmaal daagse toediening van zowel 5 als 10 mg solifenacine liet ten opzichte van placebo een statistisch significante verbetering zien van de symptomen geassocieerd met een overactieve blaas (zie tabel). Het effect van de behandeling kon na 1 week worden waargenomen en stabiliseerde over een periode van 12 weken. Een langdurende open label studie heeft aangetoond dat de werkzaamheid behouden bleef gedurende ten minste 12 maanden. Na 12 weken behandeling werden ongeveer 50% van de patiënten met incontinentie voor behandeling vrij van incontinentie, en 35% van de patiënten bereikte een mictiefrequentie van minder dan 8 micties per dag. Behandeling van de symptomen van overactieve blaas resulteerde tevens in de verbetering van een aantal aspecten van de "quality of life", zoals de algemene gezondheidsperceptie, invloed van incontinentie op de kwaliteit van het leven, rollen beperkingen, fysieke beperkingen, sociale beperkingen, emoties, ernst van de symptomen, maatregelen m.b.t. de ernst en de verhouding slaap/energie.

Resultaten (gecombineerde analyse) van 4 gecontroleerde Fase III studies, 12 weken behandeling

	Placebo	Solifenacine 5 mg eenmaal daags	Solifenacine 10 mg eenmaal daags	Tolterodine 2 mg tweemaal daags
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 incontinentie-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
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				

V 1.1, draft, 25-Jun-2018

DE/H/4776/001-002/DC-NL

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 toename 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 luiers 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

N.B.: In 4 van de belangrijkste studies werden solifenacine filmomhulde tabletten van 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werden tevens solefinacine filmomhulde tabletten van 5 mg gebruikt en in één studie tolterodine 2 mg tweemaal daags.

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

* p-waarde voor de paarsgewijze vergelijking met placebo

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

Absorptie

Na inname van Solifenacinesuccinaat Glenmark worden maximum plasmaconcentraties (C_{max}) na 3 tot 8 uur bereikt. De t_{max} is onafhankelijk van de dosis. De C_{max} en de 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 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 terminale halfwaardetijd is 45-68 uur. Na orale toediening zijn in het plasma, naast solifenacine, één farmacologisch actieve metaboliet gevonden (4R-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (N-glucuronide, N-oxide en 4R-hydroxy-N-oxide solifenacine).

Eliminatie

Na eenmalige toediening van 10 mg [¹⁴C-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 4R-hydroxy-N-oxide metaboliet en 8% als de 4R-hydroxy metaboliet (actieve metaboliet).

Lineariteit/non-lineariteit

In het therapeutisch doseringsgebied is er sprake van lineaire farmacokinetiek.

Andere bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Doseringsaanpassing op basis van leeftijd is niet noodzakelijk. Studies in 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 aan die 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 halfwaardetijd 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.

Ras

De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het ras.

Nierinsufficiëntie

De AUC and $C_{\max}$ 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 groter dan in controle proefpersonen; $C_{\max}$ was ongeveer 30% hoger, AUC meer dan 100% hoger en de terminale halfwaardetijd meer dan 60% hoger. Een statistisch significant verband werd waargenomen tussen de creatinineklaring en de klaring van solifenacine.

De farmacokinetiek bij patiënten die hemodialyse ondergaan is niet onderzocht. (Zie rubrieken 4.2 en 4.3).

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 in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht. (Zie rubrieken 4.2 en 4.3).

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, waarbij de moeder behandeld werd met klinisch relevante concentraties solifenacine gedurende de lactatieperiode, leidde solifenacine tot een dosisafhankelijke afname van postpartum-overleving, en gewicht en tot vertraging van de fysieke ontwikkeling van de pups. Dosisgerelateerde verhoogde mortaliteit zonder voorafgaande klinische symptomen kwam voor bij juveniele muizen die vanaf dag 10 of 21 na geboorte werden behandeld met doseringen die een farmacologisch effect bereikten. Beide juveniele groepen hadden een hogere mortaliteit in vergelijking met volwassen muizen. In juveniele muizen, die postnataal op dag 10 werden behandeld, was de plasma blootstelling 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:

Maïszetmeel

Lactosemonohydraat

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

5 mg:

Hypromellose (E464)

Macrogol

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

10 mg:

Hypromellose (E464)

Macrogol

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

PVC/PVDC-Alu blisterverpakking:

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PVdC-Aluminium. De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgroottes:

10, 30, 50, 90 of 100 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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

Solifenacinesuccinaat Glenmark 5 mg filmomhulde tabletten - RVG 119684
Solifenacinesuccinaat Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten - RVG 119685

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 oktober 2017.
Datum van laatste verlenging: 21 augustus 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 27 januari 2022.