

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacinesuccinaat Krka 5 mg, filmomhulde tabletten
Solifenacinesuccinaat Krka 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Solifenacinesuccinaat Krka 5 mg, filmomhulde tabletten

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

Solifenacinesuccinaat Krka 10 mg, filmomhulde tabletten

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

Hulpstof met bekend effect:

Solifenacinesuccinaat Krka 5 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 137,5 mg lactosemonohydraat.

Solifenacinesuccinaat Krka 10 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 132,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Solifenacinesuccinaat Krka 5 mg, filmomhulde tabletten

Witte tot bruinwitte, ronde, aan beide zijden lichtbolle filmomhulde tabletten met schuine randen.
Tablet diameter: 7,5 mm.

Solifenacinesuccinaat Krka 10 mg, filmomhulde tabletten

Roze-achtige witte, ronde, aan beide zijden lichtbolle filmomhulde tabletten met schuine randen.
Tablet diameter: 7,5 mm.

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 overactieveblaassyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, inclusief de ouderen

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

Speciale populaties

Pediatische patiënten

Veiligheid en werkzaamheid van Solifenacinesuccinaat Krka bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom dient Solifenacinesuccinaat Krka niet te worden gebruikt bij kinderen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Een 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 dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Een 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 dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 5.2).

Sterke remmers van cytochroom P450 3A4

De maximale dosering Solifenacinesuccinaat Krka dient 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 4.5).

Wijze van toediening

Solifenacinesuccinaat Krka dient via de mond te worden ingenomen en moet met wat vloeistof heel worden doorgeslikt. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Solifenacine is gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie, een ernstige gastro-intestinale aandoening (met inbegrip van toxisch megacolon), myasthenia gravis of een gesloten kamerhoekglaucoom, en patiënten met een risico op deze aandoeningen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- 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 frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de behandeling met Solifenacinesuccinaat Krka wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacinesuccinaat Krka dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden 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 niet hoger zijn dan 5 mg voor deze patiënten.
- 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 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 detrusor.

Bij sommige patiënten die met solifenacinesuccinaat werden behandeld is angio-oedeem met obstructie van de luchtwegen gemeld. Indien angio-oedeem optreedt, moet de behandeling met solifenacinesuccinaat onmiddellijk worden gestaakt en moet een geschikte therapie worden ingesteld en/of maatregelen worden genomen.

Anafylactische reactie is gemeld bij sommige patiënten behandeld met solifenacinesuccinaat. Bij patiënten die anafylactische reacties ontwikkelen dient solifenacinesuccinaat gestaakt te worden en dient een passende behandeling en/ of maatregelen genomen te worden.

Het maximale effect van Solifenacinesuccinaat Krka kan ten vroegste na 4 weken worden vastgesteld.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie 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 Krka. Het 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 bij therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van uit humane levermicrosomen verkregen CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4. Daarom is het niet aannemelijk 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 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 Solifenacinesuccinaat Krka 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 zijn metabolieten, noch het effect van substraten met een hogere affiniteit voor CYP3A4 op de blootstelling aan solifenacine, zijn

onderzocht. Aangezien solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen farmacokinetische interacties optreden met andere CYP3A4-substraten met een hogere affiniteit (bv. verapamil, diltiazem) en CYP3A4-induceerders (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine).

Effect van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

Inname van Solifenacinesuccinaat Krka had geen invloed op de farmacokinetiek van gecombineerde orale contraceptiva (ethinyl-oestradiol/levonorgestrel).

Warfarine

Inname van Solifenacinesuccinaat Krka had geen invloed op de farmacokinetiek van *R*-warfarine en *S*-warfarine en hun effecten op de protrombintijd.

Digoxine

Inname van Solifenacinesuccinaat Krka 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 het gebruik van solifenacine. Dierproeven laten geen directe schadelijke effecten zien voor de fertiliteit, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie rubriek 5.3). De mogelijke risico's voor de mens zijn onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Solifenacinesuccinaat Krka wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de excretie van solifenacine in de moedermelk. Bij muizen werden solifenacine en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de melk en dat veroorzaakte een dosisafhankelijk falen van de groei van de neonatale muizen (zie rubriek 5.3). Daarom dient gebruik van Solifenacinesuccinaat Krka bij borstvoeding te worden vermeden.

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

Omdat solifenacine, net zoals andere anticholinerge stoffen, wazig zien en, minder vaak, 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 Krka anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (over het algemeen) lichte of matige aard. De frequentie van de anticholinerge bijwerkingen hangt af van de dosering.

De meest gerapporteerde bijwerking van Solifenacinesuccinaat Krka was een droge mond. Dit kwam voor bij ongeveer 11% van de patiënten behandeld met 5 mg per dag, bij 22% van de patiënten behandeld met 10 mg per dag en bij 4% van 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. Over 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.

Tabelvorm lijst van bijwerkingen

Frequenties worden gedefinieerd als:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)

- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bij elke frequentie groepering worden ongewenste effecten gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweg-infectie Cystitis			
Immuunsysteemaandoeningen						Anafylactische reactie *
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						Verminderde eetlust * Hyperkaliëmie*
Psychische stoornissen					Hallucinaties*, Verwardheid*	Delirium*
Zenuwstelselaandoeningen			Slaperigheid Dysgeusie	Duizeligheid* Hoofdpijn*		
Oogaandoeningen		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
Hartaandoeningen						Torsade de Pointes * Elektrocardiogram QT verlengd * Atriale fibrillatie*, Hartkloppingen*, Tachycardie*
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Droge neusslijmvliezen			Dysfonie *
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Constipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn	Gastro-oesofageale reflux Droge keel	Colon-obstructie Faecale impactie Braken*		Ileus * Buikklachten *
Lever- en galaandoeningen						Leveraandoeningen * Abnormale leverfunctietest*
Huid- of onderhuidaandoeningen			Droge huid	Pruritus*, Huiduitslag*	Erythema multiforme*, Urticaria* Angio-oedeem *	Exfoliatieve dermatitis *
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen						Spierzwakte*
Nier- en urinewegaandoeningen			Moeilijkheden met	Urine-retentie		Nierinsufficiëntie *

ingen			mictie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid Perifeer oedeem			

* 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 wek geen braken op.

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

- Ernstige centraal anticholinerge 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 Bèta-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 ook 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 geneesmiddelen 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 groep: Urinaire antispasmodica, ATC-code: G04BD08.

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 voornamelijk van het M3-subtype. *In vitro* en *in vivo* farmacologische experimenten wijzen erop dat solifenacine een competitieve remmer van de 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.

Farmacodynamische effecten:

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

Toediening van zowel 5 als 10 mg solifenacine liet ten opzichte van placebo statistisch significante verbeteringen zien in de primaire en secundaire eindpunten (zie onderstaande tabel). Het effect van de behandeling kon na 1 week worden waargenomen en stabiliseert over een periode van 12 weken. Een langdurende open-labelstudie heeft aangetoond dat de werkzaamheid behouden bleef gedurende ten minste 12 maanden. Na een behandeling van 12 weken werd 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 "kwaliteit van leven", zoals de algemene gezondheidsperceptie, invloed van incontinentie op de kwaliteit van het leven, rolbeperkingen, fysieke beperkingen, sociale beperkingen, emoties, ernst van de symptomen, maatregelen met betrekking tot de ernst en de verhouding slaap/energie.

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

	Placebo	Solifenacinesuccinaat 5 mg per dag	Solifenacinesuccinaat 10 mg per dag	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 aandrangepisodes 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				
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 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

Noot: In 4 van de belangrijkste studies werden solifenacine 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werd ook solifenacine 5 mg gebruikt en 1 van de studies omvatte tolterodine 2 mg tweemaal daags.

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

* P-waarde voor de vergelijking per paar met placebo

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inname van solifenacine tabletten worden maximum solifenacine plasmaconcentraties (C_{max}) na 3 tot 8 uur (t_{max}) bereikt. De t_{max} is onafhankelijk van de dosering. De C_{max} en AUC nemen evenredig toe met de dosering tussen 5 en 40 mg. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 90%.

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

Distributie

Het verdelingsvolume van solifenacine na intraveneuze toediening is ongeveer 600 l. Solifenacine wordt in grote mate (ongeveer 98%) gebonden aan plasmaproteïnen; voornamelijk alfa-1-glycoproteïnezuur.

Biotransformatie

Solifenacine wordt in grote 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 een 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) gevonden.

Eliminatie

Na een eenmalige toediening van 10 mg [¹⁴C-gelabeld] solifenacine werd ongeveer 70% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 23% in de feces over een periode van 26 dagen. In de urine werd ongeveer 11% van de radioactiviteit teruggevonden als onveranderd werkzaam bestanddeel; 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 doseringsgebied is er sprake van lineaire farmacokinetiek.

Andere speciale populaties

Oudere patiënten

Doseringsaanpassing 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 aan die bij gezonde oudere (65-80 jaar) en jongere (jonger dan 55 jaar) vrijwilligers. De gemiddelde absorptiesnelheid, uitgedrukt als t_{max}, was iets langzamer en de halfwaardetijd was ongeveer 20% langer bij de oudere vrijwilligers. 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 en C_{max} van solifenacine bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie was niet significant verschillend van die bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de blootstelling aan solifenacine significant groter dan bij controlevrijwilligers; C_{max} was ongeveer 30% hoger, AUC meer dan 100% en de terminale halfwaardetijd meer dan 60%. Een statistisch significant verband werd waargenomen tussen de creatinineklaring en de klaring van solifenacine.

De farmacokinetiek in 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, 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

Niet-klinische 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, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, vruchtbaarheid en ontwikkeling van het embryo/de foetus. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij muizen waarbij de moeder behandeld werd met klinisch relevante concentraties solifenacine gedurende de lactatieperiode, leidde dit tot een dosisafhankelijke afname van postpartum-overleving, en gewicht en tot vertraging van de fysieke ontwikkeling van de pups. Een dosisgerelateerde toename van de mortaliteit zonder voorafgaande klinische symptomen trad op bij juveniele muizen die behandeld werden vanaf dag 10 of 21 na de geboorte met dosissen die een farmacologisch effect bereikten en beiden groepen hadden een grotere mortaliteit in vergelijking met volwassen muizen.

Bij juveniele muizen die postnataal behandeld werden vanaf dag 10, was de plasma blootstelling hoger dan bij volwassen muizen, postnataal vanaf dag 21 was de systemische blootstelling vergelijkbaar met volwassen muizen. De klinische implicaties van de verhoogde mortaliteit bij juveniele muizen zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Povidon

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Talk

Titaandioxide (E171)

Triacetine

Rood ijzeroxide (E172) (alleen in 10 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE-tablettencontainer na de eerste opening

Bewaren beneden 25°C.

Houdbaarheid na eerste opening: 1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/PVDC/Al-folie): 10, 30, 50, 60, 90 of 100 filmomhulde tabletten in de doos.
HDPE-tablettencontainer met PP-sluiting: 250 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenië

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

Solifenacinesuccinaat Krka 5 mg, filmomhulde tabletten

RVG 120203

Solifenacinesuccinaat Krka 10 mg, filmomhulde tabletten

RVG 120204

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 2018

Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 20 juli 2023