

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 5 mg filmomhulde tabletten
Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 5 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg solifenacinesuccinaat, wat overeenkomt met 3,8 mg solifenacine.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 139,35 mg lactosemonohydraat.

Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg solifenacinesuccinaat, wat overeenkomt met 7,5 mg solifenacine.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 134,35 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 5 mg zijn gele, ronde, biconvexe tabletten met de inscriptie "E2" aan een kant en met een diameter van 7,7 mm.

Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 10 mg zijn roze, ronde, biconvexe tabletten met de inscriptie "E3" aan een kant en met een diameter van 7,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met het overactieveblaassyndroom.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, waaronder ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van solifenacine bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Solifenacine mag daarom niet worden gebruikt bij kinderen.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met een milde tot matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring > 30 ml/min). Patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie (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 een verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met een milde verminderde leverfunctie. Patiënten met een matige verminderde leverfunctie (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 solifenacine 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

Dit geneesmiddel 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

Solifenacine is gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie, een ernstige gastro-intestinale aandoening (waaronder toxisch megacolon), myasthenia gravis of gesloten kamerhoekglaucoom, en bij patiënten met een risico op deze aandoeningen.

- Patiënten die overgevoelig zijn 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 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 Neuraxpharm wordt gestart. Indien er sprake is van een urineweginfectie, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet. Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden 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 ≤ 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 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 bestaand lange-QT-syndroom en hypokaliëmie.

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

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

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

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie 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 dit geneesmiddel. 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 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 ketoconazoldosering van 400 mg/dag resulteerde in een verdrievoudiging van de AUC van solifenacine. Daarom dient de maximale dosering Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 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 en het effect van substraten met een hogere affiniteit voor CYP3A4 op de blootstelling aan solifenacine, zijn niet onderzocht. Omdat 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).

Effect van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

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

Warfarine

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

Digoxine

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

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens 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 uitscheiding van solifenacine in de moedermelk. Bij muizen werden solifenacine en/of haar metabolieten in de melk uitgescheiden, en veroorzaakten ze een dosisafhankelijke groeistoornis bij pasgeboren muizen (zie rubriek 5.3). Daarom dient het gebruik van dit geneesmiddel bij borstvoeding te worden vermeden.

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 Bijwerkingen) kan veroorzaken, kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Als gevolg van de farmacologische werking, kan solifenacine anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (doorgaans) milde of matige aard. De frequentie van anticholinerge bijwerkingen is gerelateerd aan de dosering.

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 bij 4% van de met placebo behandelde patiënten. De ernst van de droge mond was over het algemeen mild 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.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

MedDRA Systeem/orgaan- klassen	Ze er va ak ≥ 1/10	Va ak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Ze er zelden < 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Uriner weginf ectie Cystitis			
Immuunsysteem aandoeningen						Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsst oornissen						Verminderde eetlust* Hyperkaliëmie*

MedDRA Systeem/orgaan- klassen	Ze er vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Ze er zelden < 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Psychische stoornissen					Hallucinaties* Verwarde toestand*	Delirium*
Zenuwstelselaan- doeningen			Slaperigheid Dysgeusie	Duizelighe id* Hoofdpijn *		
Oogaandoenin- gen		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
Hartaandoenin- gen						Torsade de Pointes* Elektrocardiogram QT-interval verlengd* Palpitaties* Tachycardie*
Ademhalingsst- elsel-, borstkas- en mediastinumaan- doeningen			Nasale droogheid			Dysfonie*
Maagdarmstels- elaandoeningen	Droge mond	Obstipatie Nausea Dyspepsie Buikpijn	Gastro- oesofageale refluxziekten Droge keel	Colonobstr uctie Fecale impactie Braken*		Ileus* Abdominale klachten*
Lever- en galaandoening en						Leveraandoening * Leverfunctietests abnormaal*
Huid - en onderhuidaan- doeningen			Droge huid	Pruritus* Rash*	Erythema multiforme* Urticaria* Angio-oedeem*	Exfoliatieve dermatitis*
Skeletspierstel- sel- en bindweefselaa ndoeningen						Spierzwakte*
Nier- en urine wegaan doeningen			Moeilijkhe den met mictie	Urineretent ie		Verminderde nierfunctie*
Algemene aandoeningen en toedieningspla atsstoornissen			Vermoeidhei d 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 dosis solifenacinesuccinaat die onbedoeld aan één patiënt werd gegeven was 280 mg in een periode van 5 uur. Dit resulteerde in veranderingen in de mentale toestand waarvoor geen ziekenhuisopname nodig was.

Behandeling

In het geval van een overdosering 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.

Net als bij andere anticholinergica, kunnen symptomen als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal 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 bètablokkers.
- 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 hartziekten in de anamnese (zoals myocard-ischemie, aritmie en congestief hartfalen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Urinaire antispasmodica.

ATC-code: G04B D08.

Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist. De urineblaas wordt geïnnerd 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 M3-subtyperceptor 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 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 te zien in de onderstaande tabel, veroorzaakten zowel de 5 als 10 mg doseringen van Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm ten opzichte van placebo statistisch significante verbeteringen op in de primaire en secundaire eindpunten. Werkzaamheid werd binnen 1 week na de start van de behandeling waargenomen en stabiliseert gedurende een periode van 12 weken. Een langdurige open-labelstudie heeft aangetoond dat de werkzaamheid behouden bleef gedurende tenminste 12 maanden. Na 12 weken behandeling waren ongeveer 50% van de patiënten die vóór behandeling aan incontinentie leden, vrij van incontinentie, en ongeveer 35% van de patiënten bereikte een mictiefrequentie van minder dan 8 micties per dag. Behandeling van de symptomen van een 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 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 per dag.	Solifenacine 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 urgency-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	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

Opmerking: In 4 van de hoofdstudies werd solifenacine 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werd tevens solifenacine 5 mg gebruikt en in één studie tolterodine 2 mg tweemaal daags. Niet alle parameters en behandelingsgroepen werden in elke individuele studie beoordeeld. Daarom kunnen de aantallen patiënten in de tabel verschillen per waarneming en per behandelingsgroep.

* p-waarde voor de paarsgewijze vergelijking met placebo

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inname van solifenacinetabletten worden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) solifenacine 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 actieve metaboliet (4R-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (N-glucuronide, N-oxide en 4R-hydroxy-N-oxidesolifenacine) waargenomen.

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-oxidemetaboliet, 9% als de 4R-hydroxy-N-oxidemetaboliet en 8% als de 4R-hydroxymetaboliet (actieve metaboliet).

Lineariteit/non-lineariteit

In het therapeutisch doseringsgebied is er sprake van lineaire farmacokinetiek.

Andere bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing nodig op basis van de leeftijd van de patiënt. 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 bij gezonde ouderen (65-80 jaar) en gezonde jonge proefpersonen (jonger dan 55 jaar). 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.

Verminderde nierfunctie

De AUC en C_{max} van solifenacine bij patiënten met een milde tot matige verminderde nierfunctie was niet significant verschillend van die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de blootstelling aan solifenacine significant groter dan in de controlegroep; de C_{max} was ongeveer 30% hoger, de AUC meer dan 100% en de halfwaardetijd 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.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een matige verminderde leverfunctie (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 een ernstige verminderde leverfunctie 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. Dosis-gerelateerde 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 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

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Hypromellose 4-6 cP (E464)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Tabletcoating:

Hypromellose 6 cP (E464)

Talk

Macrogol (PEG 4000)

Titaniumdioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172) (alleen 5 mg)

Rood ijzeroxide (E172) (alleen 10 mg)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

30 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm is verkrijgbaar in PVC-aluminiumfolie blisterverpakkingen. Elke verpakking bevat 30 filmomhulde tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Duitsland

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

Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 5 mg filmomhulde tabletten RVG 122320
Solifenacinesuccinaat Neuraxpharm 10 mg filmomhulde tabletten RVG 122321

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2018
Datum van laatste verlenging: 03 juli 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1 en 7: 10 maart 2023.