

,SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacinesuccinaat Umedica 5 mg filmomhulde tabletten
Solifenacinesuccinaat Umedica 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof (Solifenacinesuccinaat Umedica 5 mg) met bekend effect: lactosemonohydraat (134,500 mg)
Hulpstof (Solifenacinesuccinaat Umedica 10 mg) met bekend effect: lactosemonohydraat (129,500 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Solifenacinesuccinaat Umedica 5 mg filmomhulde tablet:
Elke 5 mg tablet is een ronde, 7,5 mm, lichtgele tablet, waarop op de ene zijde “SOL” en op de andere zijde “5” wordt weergegeven.

Solifenacinesuccinaat Umedica 10 mg filmomhulde tablet:
Elke 10 mg tablet is een ronde, 7,5 mm, lichtroze tablet, waarop op de ene zijde “SOL” en op de andere zijde “10” wordt weergegeven.

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 blaas syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 van Solifenacinesuccinaat Umedica bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom dient Solifenacinesuccinaat Umedica 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 met voorzichtigheid te worden behandeld en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (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 met voorzichtigheid 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 dosis Solifenacinesuccinaat Umedica 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 Umedica 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 (met inbegrip van toxisch megacolon), myasthenia gravis of gesloten kamerhoekglaucoom, en patiënten met een risico op deze aandoeningen.

- Patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor een 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 Umedica wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacinesuccinaat Umedica 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 bestaande

lange-QT-syndroom en hypokaliëmie.

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

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Angio-oedeem met luchtwegobstructie is gemeld bij sommige patiënten op solifenacinesuccinaat. Indien angio-oedeem optreedt, dient 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 passende behandeling en/of maatregelen te worden genomen.

Het maximale effect van Solifenacinesuccinaat Umedica 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 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 Umedica. 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 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 Umedica 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 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 contraceptiva

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

Warfarine

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

Digoxine

Inname van Solifenacinesuccinaat Umedica 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 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 Umedica 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

Tengevolge van de farmacologische werking, kan solifenacine anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van in het algemeen lichte of matige aard. De frequentie van anticholinerge bijwerkingen is gerelateerd aan de dosis.

De meest gerapporteerde bijwerking van Solifenacinesuccinaat Umedica was een droge mond. Dit kwam voor bij 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 Solifenacinesuccinaat Umedica voltooide de volledige behandelingsperiode van 12 weken.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaankla s sen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweg- infectie Cystitis			
Immuunsysteem- aandoeningen						Anafy- lactische reactie *
Voedings- en stofwisselingsstoor- nissen						Verminderde eetlust* Hyper- kaliëmie *
Psychische stoornissen					Hallucinaties* Verwarde toestand*	Delirium*
Zenuwstelsel- aandoeningen			Slaperigheid Dysgeusie	Duizelig- heid* Hoofdpijn*		
Oogaandoeningen		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
Hartaandoeningen						Torsade de pointes* Elektro- cardiogram QT verlengd* Atrium- fibrillatie* Palpitaties* Tachycardie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Droge neusslijm- vliezen			Dysfonie*
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Droge mond	Constipatie Misselijk- heid Dyspepsie Buikpijn	Gastro- oesofageale reflux Droge keel	Colon- obstructie Fecale impactie Braken*		Ileus* Abdominale klachten*

Lever- en galaandoeningen						Lever-aandoening* Abnormale resultaten leverfunctie test*
Huid of onderhuid-aandoeningen			Droge huid	Pruritus*	Erythema	Exfoliatieve dermatitis*
				Huid-uitslag*	multiforme* Urticaria* Angio-oedeem*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						Spier-zwakte*
Nier- en urineweg-aandoeningen			Moeilijkheden met mictie	Urine-retentie		Verminderde nierfunctie*
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 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 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 kunnen symptomen als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal anticholinergische effecten zoals hallucinaties of ernstige opwindings: behandelen met fysostigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwindings: 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 hartziekten in de anamnese (zoals myocard-ischemie, aritmie en congestief hartfalen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urinaire antispasmodica, ATC-code: G04B D08

Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

De urineblaas wordt 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 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 Solifenacinesuccinaat Umedica 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 5 en 10 mg Solifenacinesuccinaat Umedica liet ten opzichte van placebo een statistisch significante verbetering op de primaire en secundaire eindpunten zien (zie tabel). Het effect van de behandeling kan na 1 week worden waargenomen en stabiliseert over een periode van 12 weken. Een langdurende open label studie heeft aangetoond dat de werkzaamheid behouden bleef gedurende tenminste 12 maanden. Na 12 weken behandeling werden 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 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	Solifenacinesuccinaat Umedica 5 mg per dag	Solifenacinesuccinaat Umedica 10 mg per dag	Tolterodine 2 mg bd
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
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 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

Noot: In 4 van de belangrijkste studies werd Solifenacinesuccinaat Umedica 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werd tevens Solifenacinesuccinaat Umedica 5 mg gebruikt en in één studie tolterodine 2 mg bd.

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.

* Statistische significantie in vergelijking met placebo

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inname van Solifenacinesuccinaat Umedica tabletten worden maximum plasmaconcentraties (C_{max}) solifenacine na 3 tot 8 uur (t_{max}) 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, 4 metabolieten gevonden; één actieve metaboliet (4R-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (N-glucuronide, N-oxide en 4R-hydroxy-N-oxide solifenacine).

Eliminatie

Na eenmalige toediening van 10 mg ^{14}C -gelabeld solifenacine werd ongeveer 70% van de radioactiviteit terug gevonden in de urine en 23% in de feces, gedurende 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 4R-hydroxy-N-oxide metaboliet en 8% als de 4R-hydroxy metaboliet.

Lineariteit/niet-lineariteit

In het therapeutisch doseringsgebied is er sprake van lineaire farmacokinetiek.

Andere bijzondere populaties

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 Umedica (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 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

The 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% en de terminale 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.

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.

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 geboorte werden behandeld met doseringen die een farmacologisch effect bereikten. Beide 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

Kern van de tablet

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Hydroxypropylmethylcellulose E464

Magnesiumstearaat E572

Filmomhulsel

Hypromellose

Talk

Polyethyleenglycol E1520 of W490

Titaniumdioxide E171

Geel ijzeroxide – Solifenacinesuccinaat Umedica 5 mg filmomhulde tabletten E172

Rood ijzeroxide – Solifenacinesuccinaat Umedica 10 mg filmomhulde tabletten E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium blisters.

Verpakkingsgrootten in blisters:

10, 30, 50, 60, 90 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

Umedica Netherlands B.V.
Korte Lijnbaanssteeg 1 CB-4181
1012SL Amsterdam
Nederland

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

5 mg: RVG 123709

10 mg: RVG 123710

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2019

Datum van laatste verlenging: 14 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 18 januari 2024