

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacin Krka 5 mg filmomhulde tabletten
Solifenacin Krka 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Solifenacin Krka 5 mg filmomhulde tabletten

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

Solifenacin Krka 10 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstof met bekend effect:

Solifenacin Krka 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 137,5 mg lactose monohydraat.

Solifenacin Krka 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 132,5 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Solifenacin Krka 5 mg filmomhulde tabletten

Witte tot bruine witte, ronde, licht convexe filmomhulde tabletten met afgeschuinde randen. Tablet diameter: 7,5 mm.

Solifenacin Krka 10 mg filmomhulde tabletten

Roosachtige witte, ronde, licht convexe filmomhulde tabletten met afgeschuinde 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 solifenacine succinaat eenmaal daags. Indien nodig mag de dosering worden verhoogd tot 10 mg solifenacine succinaat eenmaal daags.

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 2 of 13 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

Veiligheid en werkzaamheid van Solifenacin Krka bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom dient Solifenacin 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 dosis Solifenacin 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

Solifenacin 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.
- Patiënten die overgevoelig zijn voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in 6.1.
- 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 Solifenacin Krka wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacin Krka 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.

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 3 of 13 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

- met een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit.
- met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min; zie rubriek 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 rubriek 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 rubriek 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 blaas.

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 solifenacine succinaat. Bij patiënten die anafylactische reacties ontwikkelen dient solifenacine succinaat gestaakt te worden en dient een passende behandeling en/ of maatregelen genomen te worden.

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

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen 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 Solifenacin 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 lever microsomen 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

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 4 of 13 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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 Solifenacin 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 contraceptiva

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

Warfarine

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

Digoxine

Inname van Solifenacin 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 Solifenacin 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 Solifenacin Krka bij borstvoeding te worden vermeden.

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

Omdat solifenacine, zoals andere anticholinerge stoffen, wazig zien en, minder vaak, slaperigheid en vermoeidheid (zie rubriek 4.8., bijwerkingen) kan veroorzaken, kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 5 of 13 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ten gevolge van de farmacologische werking van solifenacine kan Solifenacin Krka anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (over het algemeen) lichte of matige aard. De frequentie van de anticholinerge bijwerkingen hangt af van de dosis.

De meest gerapporteerde bijwerking van Solifenacin 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 voltooidde 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/orgaan- aanklassen 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 beschik- bare gegevens niet worden bepaald) |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Infecties en parasitaire aandoening en | | | Urineweg- infectie Cystitis | | | |
| Immuunsys- teemaan- doeningen | | | | | | Anafylactische reactie * |
| Voedings- en stofwisselin- gsstoorn issen | | | | | | Verminderde eetlust * Hyperkaliëmie * |
| Psychische stoornissen | | | | | Hallucinaties* , Verwardheid* | Delirium* |
| Zenuwstelsel- aandoening en | | | Slaperighei d Dysgeusie | Duizelighei d *Hoofdpijn * | | |
| Oogaandoe- ningen | | Wazig zien | Droge ogen | | | Glaucoom* |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | | | |
|--|------------|---|--|---|---|--|
| Hartaandoeningen | | | | | | Torsade de pointes * Elektrocardiogram QT verlengd * Atriale fibrillatie*, Hartkloppingen * Tachycardie* |
| Ademhalingssysteem, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | | Droge neusslijmvliezen | | | Dysfonie * |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Droge mond | Constipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn | Gastrooesofageale 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* Angioedema * | Exfoliatieve dermatitis * |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen | | | | | | Spierzwakte* |
| Nier- en urineweg aandoeningen | | | Moeilijkheden met mictie | Urine-retentie | | Nierinsufficiëntie * |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | Vermoeidheid Perifeer oedeem | | | |

* Post-marketing meldingen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 7 of 13 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL | Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou |
|----------------------------------|-------------------------------------|

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met solifenacine succinaat kan aanleiding geven tot ernstige anticholinerge effecten. De hoogste dosis solifenacine succinaat 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 solifenacine succinaat 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 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 β -blokkers.
- Urineretentie: behandelen door middel van catheterisatie.
- 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 (i.e. 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, arrhythmia 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

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 8 of 13 |
|--------------------|------------|--------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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 ongeveer 35% van de patiënten bereikte een mictie-frequentie 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, 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 succinaat 5 mg p.d. | Solifenacine succinaat 10 mg p.d. | 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 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 |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

| | | | | |
|-----------------------------------|------|--------|--------|--------|
| 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 pivotale 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 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.

* 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 dosis. De C_{max} en 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 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 α 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 (4R-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (N-glucuronide, N-oxide en 4R-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 4R-hydroxy-N-oxide metaboliet en 8% als de 4R-hydroxy metaboliet (actieve metaboliet).

Lineariteit/non-lineariteit

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 10 of 13 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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 solifenacine succinaat (5 mg en 10 mg eenmaal daags) gelijk was 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

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. 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.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 11 of 13 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactose monohydraat

Povidon

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Talk

Titaandioxide (E171)

Triacetine

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

6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE tablettencontainer na de eerste opening

Bewaren beneden 25°C.

Houdbaarheid na eerste opening: 12 maanden.

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

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text033876 1 | - Updated: | Page 12 of 13 |
|--------------------|------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Solifenacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BE-Belgium |

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

Solifenacin Krka 5 mg filmomhulde tabletten BE521200 (tablettencontainer)
Solifenacin Krka 5 mg filmomhulde tabletten BE521217 (blisterverpakking)
Solifenacin Krka 10 mg filmomhulde tabletten BE521235 (tablettencontainer)
Solifenacin Krka 10 mg filmomhulde tabletten BE521244 (blisterverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/12/2017
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2022
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023