

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Solifenacin Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten  
Solifenacin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Solifenacin Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg solifenacinesuccinaat overeenkomend met 3,8 mg solifenacine.  
Hulpstof met bekend effect: bevat 49 mg lactose.

Solifenacin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg solifenacinesuccinaat overeenkomend met 7,5 mg solifenacine.  
Hulpstof met bekend effect: bevat 98 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Solifenacin Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten:  
Ronde, lichtgele filmomhulde tablet van 6 mm gemarkeerd met "05" op één zijde.

Solifenacin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten:  
Ronde, lichtroze filmomhulde tablet van 8 mm gemarkeerd met "10" op de ene zijde en een deelstreep op de andere zijde.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

## **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 éénmaal daags 5 mg solifenacinesuccinaat. Indien nodig mag de dosering worden verhoogd tot 10 mg solifenacinesuccinaat éénmaal daags.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van solifenacine bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom dient solifenacine 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 voorzichtig 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 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 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

Solifenacin Sandoz dient oraal te worden ingenomen zonder de tabletten te kauwen of fijn te maken en met vloeistof doorgeslikt te worden. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De 10 mg filmomhulde tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

### **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 bij patiënten met een risico op deze aandoeningen;
- met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2);
- met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2);
- met 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 solifenacine wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacine dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

- een klinisch significante obstructie van de blaas met een risico op urineretentie;
- gastro-intestinale obstructive;
- een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit;
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min; zie rubrieken 4.2 en 5.2) en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg voor deze patiënten;
- 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;
- gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubrieken 4.2 en 4.5);
- een hiatus hernia/gastro-esofageale reflux en/of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen (zoals bisfosfonaten) gebruiken die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren;
- autonome neuropathie.

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

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

QT-verlenging en torsade de pointes zijn waargenomen bij patiënten met risicofactoren zoals bestaande lange-QT-syndroom en hypokaliëmie.

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

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

Solifenacin Sandoz 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 solifenacine. 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 solifenacine 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 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 protrombinetijd.

#### *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 excretie van solifenacine in de moedermelk. Bij muizen werden solifenacine en/of haar metaboliëten in de melk uitgescheiden, en veroorzaakten deze een dosisafhankelijke groeistoornis bij pasgeboren muizen (zie rubriek 5.3). Solifenacine dient bij borstvoeding te worden vermeden.

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

Solifenacine heeft lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### 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 solifenacine was een droge mond. Dit kwam voor bij ongeveer 11% van de patiënten behandeld met 5 mg per dag, 22% van de patiënten behandeld met 10 mg per dag en in 4% van de met placebo behandelde patiënten. De ernst van de droge mond was over het algemeen licht en leidde slechts in enkele gevallen tot het afbreken van de behandeling. In het algemeen was de therapietrouw erg hoog (ongeveer 99%) en ongeveer 90% van de patiënten behandeld met solifenacine voltooide de volledige behandelingsperiode van 12 weken.

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

<b>Systeem/ Orgaan- klassen</b>	<b>Zeer vaak</b> ≥1/10	<b>Vaak</b> ≥1/100, <1/10	<b>Soms</b> ≥1/1,000, <1/100	<b>Zelden</b> ≥1/10,000, <1/1,000	<b>Zeer zelden</b> <1/10,000	<b>Niet Bekend</b> (frequentie kan met de beschikbaar
---	---------------------------	---------------------------------	------------------------------------	---	---------------------------------	--

						<b>e gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Urineweg-infectie Cystitis			
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>						Anafylactische reactie*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>						Verminderde eetlust* Hyperkaliëmie*
<b>Psychische stoornissen</b>					Hallucinaties* Verwarde toestand*	Delirium*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			Slaperigheid Dysgeusie	Duizeligheid* Hoofdpijn*		
<b>Oogaandoeningen</b>		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
<b>Hartaandoeningen</b>						Torsade de pointes* Elektrocardiogram QT verlengd* Atriumfibrillatie* Palpitaties* Tachycardie*
<b>Ademhalingsstelsel-, bostkas- en mediastinum-aandoeningen</b>			Droge neusslijmvliezen			Dysfonie*

<b>Systeem/ Orgaan- klassen</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Zeer zelden &lt;1/10.000</b>	<b>Niet Bekend (frequentie kan met de beschikbar e gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>n</b>						
<b>Maagdarm- stelsel- aandoen- ingen</b>	Droge mond	Constipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn	Gastro- esofageale reflux Droge keel	Colon- obstructie Fecale impactie Braken*		Ileus* Abdominale klachten*
<b>Lever- en galaan- doeningen</b>						Lever- aandoening * Abnormale resultaten leverfunctie test*
<b>Huid of onderhuid- aandoen- ingen</b>			Droge huid	Huiduitslag * Pruritus*	Erythema multiforme* Urticaria* Angio- oedeem*	Exfoliatieve dermatitis*
<b>Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoen- ingen</b>						Spier- zwakte*
<b>Nier- en urineweg- aandoen- ingen</b>			Moeilijk- heden met mictie	Urine- retentie		Nierfalen*
<b>Algemene aandoen- ingen en</b>			Vermoeid- heid Perifeer			

<b>Systeem/ Orgaan- klassen</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Zeer zelden &lt;1/10.000</b>	<b>Niet Bekend (frequentie kan met de beschikbar e gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>toedienings- plaats- stoornissen</b>			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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### **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 anticholinerge stoffen 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  $\beta$ -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 (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: Urologische middelen, geneesmiddelen voor urinaire frequentie en incontinentie, ATC-code: G04B D08.

### Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasympathische cholinerge zenuwen. Acetylcholine veroorzaakt samentrekking van het gladde spierweefsel van de detrusor via muscarinereceptoren, voornamelijk van het M<sub>3</sub> subtype. *In vitro* en *in vivo* farmacologische experimenten wijzen erop dat solifenacine een competitieve remmer van de M<sub>3</sub> 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 onder mannelijke en vrouwelijke patiënten met symptomen van een overactieve blaas.

Eenmaal daagse toediening van 5 en 10 mg solifenacine liet ten opzichte van placebo te allen tijde een statistisch significante verbetering zien van de symptomen geassocieerd met een overactieve blaas (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*

	<b>Placebo</b>	<b>solifenacine 5 mg per dag</b>	<b>solifenacine 10 mg per dag</b>	<b>tolterodine 2 mg tweemaal daags</b>
<b>Aantal micties per 24 uur</b>				
Gemiddelde baseline	11.9	12.1	11.9	12.1
Gemiddelde opname 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
<b>Aantal urge-episodes per 24 uur</b>				
Gemiddelde baseline	6,3	5.9	6.2	5.4
Gemiddelde opname 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



	Placebo	solifenacine 5 mg per dag	solifenacine 10 mg per dag	tolterodine 2 mg tweemaal daags
<b>Aantal incontinentie-episodes per 24 uur</b>				
Gemiddelde baseline	2.9	2.6	2.9	2.3
Gemiddelde opname 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
<b>Aantal nycturie-episodes per 24 uur</b>				
Gemiddelde baseline	1.8	2.0	1.8	1.9
Gemiddelde opname 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
<b>Geplast volume per mictie</b>				
Gemiddelde baseline	166 mL	146 mL	163 mL	147 mL
Gemiddelde opname 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
<b>Aantal luiers per 24 uur</b>				
Gemiddelde baseline	3.0	2.8	2.7	2.7
Gemiddelde opname 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 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 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 solifenacine 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  $\alpha_1$ -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 (<sup>14</sup>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 (actieve metaboliet).

### Lineariteit/niet-lineariteit

In het therapeutisch doseringsgebied is er sprake van lineaire farmacokinetiek.

### Ouderen

Doseringsaanpassing op basis van leeftijd is niet noodzakelijk. Studies in oudere patiënten hebben aangetoond dat de blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt in AUC na toediening van solifenacinesuccinaat (5 mg en 10 mg eenmaal daags) gelijk was 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.

### Pediatriische populatie

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 proefpersonen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq 30$  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**

#### **Tabletkern**

Lactosemonohydraat  
Hypromellose  
Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Magnesiumstearaat

#### **Filmomhulling**

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Talk  
Titaandioxide (E171)

Solifenacin Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten:  
Geel ijzeroxide (E172)

Solifenacin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten:  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na eerste opening fles: 6 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na eerste opening van de polyethyleenflessen, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in PVC/aluminium blisters of in polyethyleen flessen (met een polypropyleen Schroefdoop en een droogmiddel) verpakt in een kartonnen doosje.

Blisterverpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 50, 90 of 100 filmomhulde tabletten.

Polyethyleen flesverpakkingsgrootten: 30, 56, 60, 84, 90, 100, 105 of 250 filmomhulde tabletten.

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

Solifenacin Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten (PVC/Aluminium-bliester): BE533084

Solifenacin Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten (polyethyleenfles): BE533093

Solifenacin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten (PVC/Aluminium-bliester): BE533102

Solifenacin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten (polyethyleenfles): BE533111

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/08/2018

Datum van laatste verlenging: 26/03/2023

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 10/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2023