

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Solifenacine Teva 5 mg, filmomhulde tabletten

Solifenacine Teva 10 mg, filmomhulde tabletten

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

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

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 78,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Solifenacine Teva 5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele tot gele, ronde standaard convexe tabletten, met een diameter van 8 mm, met de opdruk "S5" op één zijde van de tablet en vlak aan de andere zijde van de tablet.

Solifenacine Teva 10 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze tot roze, ronde standaard convexe tabletten, met een diameter van 8 mm, met de opdruk "S10" op één zijde van de tablet en vlak aan de andere zijde van de tablet.

### **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 oudere patiënten:*

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

verhoogd tot 10 mg solifenacinesuccinaat eenmaal daags.

*Pediatische patiënten:*

Veiligheid en werkzaamheid van solifenacinesuccinaat bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom dient solifenacinesuccinaat 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 cytochrom P450 3A4*

De maximale dosis solifenacinesuccinaat 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**

Solifenacine Teva 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**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- 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 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 Solifenacine Teva wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacine Teva 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  $\leq 30$  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.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

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

Het maximale effect van solifenacinesuccinaat kan ten vroegste 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 Solifenacine Teva. 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

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 Teva 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 solifenacinesuccinaat vertoonde geen farmacokinetische interactie met gecombineerde orale contraceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

##### *Warfarine*

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

##### *Digoxine*

Inname van solifenacinesuccinaat 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 solifenacinesuccinaat. 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 Solifenacine Teva 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 bij borstvoeding te worden vermeden.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke beïnvloeding van solifenacine op de vruchtbaarheid bij de man en de vrouw. Dierproeven laten geen directe schadelijke effecten zien voor de fertiliteit (zie rubriek 5.3). De mogelijke risico's voor de mens zijn onbekend. Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van solifenacinesuccinaat bij patiënten die een zwangerschap plannen te vermijden.

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ten gevolge van de farmacologische werking van solifenacine kan solifenacinesuccinaata 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 solifenacinesuccinaat 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 solifenacinesuccinaat voltooide de volledige studieperiode van 12 weken.

### Tabelvorm lijst van bijwerkingen

<b>Systeem/orgaan- klassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak ≥1/10</b>	<b>Vaak ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Soms ≥1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Zelden ≥1/10.000, &lt;1/1000</b>	<b>Zeer zelden &lt;1/10.000</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Urineweginfectie Cystitis			
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>						Anafylactische reactie*
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>						Verminderde eetlust* Hyperkaliëmie

						*
<b>Psychische stoornissen</b>					Hallucinaties*, Verwardheid*	Delirium*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			Slaperigheid Dysgeusie	Duizeligheid* Hoofdpijn*		
<b>Oogaandoeningen</b>		Troebel zicht	Droge ogen			Glaucoom*
<b>Hartaandoeningen</b>						Torsade de pointes*  Elektrocardiogram QT verlengd*  Atriale fibrillatie*,  Hartkloppingen*,  Tachycardie*
<b>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>			Droge neusslijmvliezen			Dysfonie*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Droge mond	Constipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn	Gastro-oesofageale reflux Droge keel	Colon-obstructie Fecale impactie Braken*		Ileus* Buikklachten*
<b>Lever- en galaandoeningen</b>						Leveraandoeningen*  Abnormale leverfunctietest*
<b>Huid- of onderhuidaandoeningen</b>			Droge huid	Pruritus*, Huiduitslag*,	Erythema multiforme*, Urticaria*, Angio-oedeem*	Exfoliatieve dermatitis*

<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen</b>						Spierswakte*
<b>Nier- en urinewegaan- doeningen</b>			Moeilijkheden met mictie	Urineretentie		Nierinsuffi- ciëntie*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>			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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.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 actieve 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  $\beta$ -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 (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, aritmie en congestief hartfalen).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Urinaire antispasmodica; geneesmiddelen voor mictiefrequentie en incontinentie,  
ATC-code: G04B D08.

#### 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 studies wijzen erop dat solifenacine een competitieve remmer van de M3-subtype muscarinereceptor 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 bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met een overactieve blaas.

Toediening van zowel 5 als 10 mg solifenacinesuccinaat 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 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, 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-	Solifenacine-	Tolterodine
--	---------	---------------	---------------	-------------



		succinaat 5 mg per dag	succinaat 10 mg per dag	2 mg bd.
<b>Aantal micties per 24 uur</b>				
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
<b>Aantal aandrangepisodes per 24 uur</b>				
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
<b>Aantal incontinentie-episodes per 24 uur</b>				
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
<b>Aantal nycturie-episodes per 24 uur</b>				
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
<b>Geplast volume per mictie</b>				
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
<b>Aantal luiers per 24 uur</b>				
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 solifenacinesuccinaat 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werd ook solifenacinesuccinaat 5 mg gebruikt en 1 van de studies omvatte tolterodine 2 mg bd.

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

\* P-waarde voor de vergelijking per paar met placebo

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Na inname van Solifenacine Teva 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  $\alpha$ 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-oxidesolifenacine) gevonden.

### *Eliminatie*

Na een eenmalige toediening van 10 mg [ $^{14}$ C-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-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 speciale populaties*

#### *Oudere patiënten*

Doseringaanpassing op basis van leeftijd is niet noodzakelijk. Studies bij oudere patiënten hebben aangetoond dat de blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt in AUC, na toediening van solifenacinesuccinaat (5 mg en 10 mg eenmaal daags) gelijk was bij gezonde oudere (65-80 jaar) en gezonde 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> was ongeveer 30% hoger, AUC meer dan 100% en de terminale halfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>) 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<sub>max</sub> niet beïnvloed, AUC met 60% toegenomen en t<sub>1/2</sub> 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 beide groepen hadden een grotere mortaliteit in vergelijking met volwassen muizen. Bij juveniele muizen die postnataal behandeld werden vanaf dag 10, was de plasmablootstelling hoger dan bij volwassen muizen, postnataal vanaf dag 21 was de systemische blootstelling vergelijkbaar met volwassen muizen. De klinische implicaties van de verhoogde mortaliteit bij juveniele muizen zijn niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

**Tabletkern:**

Microkristallijne cellulose  
Povidon  
Crospovidon  
Lactose  
Watervrij colloïdaal silica  
Magnesiumstearaat

**Filmomhulling:**

5 mg  
Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (Polyethyleenglycol 3350)  
Talk (E553b)  
Geel ijzeroxide (E172)

10 mg

Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (Polyethyleenglycol 3350)  
Talk (E553b)  
Karmijn (E120)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

**5 mg**

PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminium-blisterverpakking: 2 jaar  
OPA/Al/PVC-aluminium-blisterverpakking: 18 maanden  
HDPE-flessen met zuurstofabsorberend busje: 2 jaar  
HDPE-flessen met silicagelbusje: 18 maanden

**10 mg**

Blisterverpakkingen: 2 jaar  
HDPE-flessen : 2 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Blisterverpakkingen:*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

*HDPE-flessen:*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

De tabletten zijn verpakt in

- OPA/Al/PVC-aluminium-blisterverpakking
- PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminium-blisterverpakking
- Witte HDPE-flessen met kindveilige sluiting en met silicagelbusje
- Witte HDPE-flessen met kindveilige sluiting en met zuurstofabsorberend busje

*Verpakkingsgrootten in blisterverpakkingen:*

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 of 200 filmomhulde tabletten.

*Verpakkingsgrootten in flessen:*

30, 100 of 200 (2x100) filmomhulde 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**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

Solifenacine Teva 5 mg - PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminium-blisterverpakking: BE483582  
Solifenacine Teva 5 mg - OPA/Al/PVC-aluminium-blisterverpakking: BE483591  
Solifenacine Teva 5 mg - HDPE-flessen met zuurstofabsorberend busje: BE483600  
Solifenacine Teva 5 mg - HDPE-flessen met silicagelbusje: BE483617  
Solifenacine Teva 10 mg - PVC/Aclar/PVDC/PVC-aluminium-blisterverpakking: BE483626  
Solifenacine Teva 10 mg - OPA/Al/PVC-aluminium-blisterverpakking: BE483635  
Solifenacine Teva 10 mg - HDPE-flessen met zuurstofabsorberend busje: BE483644  
Solifenacine Teva 10 mg - HDPE-flessen met silicagelbusje: BE483653

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 9 december 2015

Datum van laatste verlenging:

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

Datum van laatste herziening van de tekst: 10/2018.

Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 10/2018.