

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacine AB 5 mg, filmomhulde tabletten  
Solifenacine AB 10 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Solifenacine AB 5 mg, filmomhulde tablet bevat 5 mg solifenacinesuccinaat  
Elke Solifenacine AB 10 mg, filmomhulde tablet bevat 10 mg solifenacinesuccinaat

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke Solifenacine AB 5 mg, filmomhulde tablet bevat 132,85 mg lactosemonohydraat.  
Elke Solifenacine AB 10 mg, filmomhulde tablet bevat 127,85 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

#### Solifenacine AB 5 mg filmomhulde tabletten:

Lichtgele, ronde [diameter 7,6 mm], biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'CC' aan één zijde en '31' aan de andere zijde.

#### Solifenacine AB 10 mg filmomhulde tabletten:

Lichtroze, ronde [diameter: 7,6 mm], biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'CC' aan één zijde en '32' aan de andere zijde.

### 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 solifenacine bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Daarom dient Solifenacine AB 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

Solifenacine AB dient oraal te worden ingenomen en met wat vloeistof heel te worden doorgeslikt. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

- Patiënten die overgevoelig zijn voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie die worden behandeld met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Andere oorzaken van frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de behandeling met 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.
- 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-esofageale 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 als galactose-intolerantie, Lapp-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 solifenacine 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 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 metaboliëten, 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 protrombintijd.

##### *Digoxine*

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens van vrouwen die zwanger werden tijdens de behandeling met solifenacine. Dierproeven laten geen directe schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

##### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de 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 solifenacine 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

Ten gevolge 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>MedDRA Systeem/</b>	<b>Ze er va ak ≥1/10</b>	<b>Va ak ≥1/100,</b>	<b>Soms ≥1/1000,</b>	<b>Zelden ≥ 1/10,000,</b>	<b>Ze er ze lden &lt;1/10,000</b>	<b>Niet bekend (kan met de</b>
----------------------------	--	------------------------------	--------------------------	-------------------------------	---	------------------------------------

orgaanklassen		<1/10	<1/100	<1/1000		beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweg-infectie Cystitis			
Immuunsysteem aandoeningen						Anafylactische reactie*
Voedings- en Stofwisselingsstoornissen						Verminderde eetlust* Hyperkaliëmie*
Psychische stoornissen					Hallucinaties* Verwarde toestand*	Delirium*
Zenuwstelselaandoeningen			Slaperigheid Dysgeusie	Duizeligheid* Hoofdpijn*		
Oogaandoeningen		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
Hartaandoeningen						Torsade de Pointes* Elektrocardiogram QT verlengd* Atriumfibrillatie* Palpitaties* Tachycardie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Droge neusslijmvliezen			Dysfonie*
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Constipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn	Gastroesofageale reflux Droge keel	Colon-obstructie Fecale impactie Braken*		Ileus* Abdominale klachten*
Lever- en galaandoeningen						Leveraandoening* Abnormale resultaten leverfunctie test*
Huid of onderhuidaandoeningen			Droge huid	Pruritus*, Huiduitslag*	Erythema multiforme*, Urticaria* Angio-oedeem *	Exfoliatieve dermatitis*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-						Spierzwakte *

aandoeningen						
Nier- en urineweg-aandoeningen			Moeilijkheden met mictie	Urineretentie		Nierfalen *
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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-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 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 bètablokkers.
- 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: Urinaire antispasmodica, ATC code: G04B D08.

### Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasymptische 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 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

	Placebo	Solifenacine 5 mg per dag	Solifenacine 10 mg per dag	Tolterodine 2 mg tweemaal daags
<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 urge-episodes 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	1,1	1,5	1,8	1,1

t.o.v. baseline				
% 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 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 tweemaal daags.

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 paarsgewijze 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, één actieve metaboliet (4*R*-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (*N*-glucuronide, *N*-oxide en 4*R*-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 4*R*-hydroxy-*N*-oxide metaboliet en 8% als de 4*R*-hydroxy metaboliet (actieve 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 (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*

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 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. Dosis-gerelateerde 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  
Maïszetmeel  
Hypromellose (5 cp)  
Colloïdaal watervrij Silica  
Magnesium stearaat

*Filmomhulling:*

Hypromellose (6 cp)  
Macrogol (PEG 4000)  
Titanium dioxide (E 171)  
Talk  
Geel ijzeroxide (E 172) (alleen 5 mg)  
Rood ijzeroxide (E172) (alleen 10 mg)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Solifenacine AB filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in heldere PVC- Aluminium folie blisterverpakkingen en witte ondoorzichtige ronde HDPE flacon met witte geribbelde polypropyleen dop.

Blisterverpakkingen: 10, 30, 50, 60, 70, 90 en 200 filmomhulde tabletten

HDPE Flacons: 100, 250 en 500 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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**

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Solifenacine AB 5 mg (blisterverpakking): BE527120

Solifenacine AB 5 mg (fles): BE527137

Solifenacine AB 10 mg (blisterverpakking): BE527146

Solifenacine AB 10 mg (fles): BE527155

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/02/2016

Datum van hernieuwing van de vergunning: 24/02/2021

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

Datum van herziening van de tekst: 02/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2022.