

## Indicatie

Urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de muscarine-antagonisten van november 2016 wordt **solifenacine** door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van urge-incontinentie gelijkwaardig aan de meeste andere muscarine-antagonisten.(1)

Solifenacine is geregistreerd voor de indicaties urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij het overactieve blaassyndroom.(2) Solifenacine is sinds 2003 internationaal in de handel.

**Ervaring:** solifenacine is bij een middel groot aantal ouderen in RCTs bestudeerd.

**Effectiviteit:** solifenacine is effectief voor oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) in het verminderen van incontinentie episodes, urgency episodes en mictiefrequentie.

**Bijwerkingen:** droge mond treedt vaak op bij patiënten  $\geq 75$  jaar bij het gebruik van solifenacine 5 mg (OR 2,11 95% BI 0,33-13,55) in vergelijking met placebo. De Number-Needed to Harm (NNH) is: 11-13. Droge mond komt bij solifenacine minder vaak voor in vergelijking met oxybutynine, terwijl obstipatie vaker voorkomt bij een lage dosis solifenacine in vergelijking met een hoge dosis oxybutynine met verlengde afgifte. Vooral urineretentie en kamerhoekglaucoom zijn als contra-indicaties bij de oude patiënt van belang.

**Interactiepotentieel:** middel groot met circa 10 geneesmiddelen(groepen), vooral CYP3A4-remmers en -inductoren.

**Farmacokinetiek:** de halfwaardetijd is ca. 20% langer bij ouderen (niet relevant).

**Dosering:** de aanbevolen dosering is voor ouderen 5 mg per dag, indien nodig verhogen tot 10 mg eenmaal per dag.

**Gebruiksgemak:** eenmaal daagse dosering. Tabletten mogen worden fijngemalen.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten  $>65$  zijn er geïncludeerd: 673

Hoeveel patiënten  $>75$  zijn er geïncludeerd: niet bekend

Hoeveel patiënten  $>85$  zijn er geïncludeerd: niet bekend

### Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 10.624 mannen en 8.650 vrouwen.  
≥75 jaar: 12.938 mannen en 12.205 vrouwen.

## **Effectiviteit**

### **(urgency) urinaire incontinentie (UII)/urgency episodes**

Solifenacine is onderzocht in een retrospectieve gepoolde analyse van vier studies en een gepoolde analyse van fase 3 trials. Het gebruik van solifenacine (5 mg en 10 mg) geeft een significante verbetering in vergelijking met placebo voor incontinentie episodes: een gemiddelde verandering vanaf baseline voor 5 mg van -1,5 (0,17) ( $p < 0,001$ ) en voor placebo van -1,0 (0,14).(3)

Solifenacine 5 mg (-2,0 (0,17)) of 10 mg (-2,5 (0,13)) verbeterden significant de mictiefrequentie in vergelijking met placebo (-1,1 (0,13)).(3)

Een andere studie toonde bij solifenacine 5 mg ((51%)  $p \leq 0,001$ ) en 10 mg ((52%)  $p \leq 0,001$ ) dat een significant groter percentage van de patiënten continent was in vergelijking met placebo (34%).(4)

Voor het eindpunt urgency episodes verbeterde solifenacine 5 mg (-3,2 (0,27)) of 10 mg (-3,2 (0,19)) significant het aantal urgency episodes in vergelijking met placebo (-1,6 (0,18)).(3)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?**

De NNT is voor dit middel niet bepaald.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee niet van belang, het effect wordt binnen 12 weken bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Droge mond is een veel voorkomende bijwerking voor patiënten ≥ 75 jaar bij het gebruik van solifenacine 5 mg (OR 2,11 95% BI 0,33-13,55) in vergelijking met placebo. De Number Needed to Harm (NNH) is: 11-13.(3,5) Bij patiënten ≥ 65 jaar had solifenacine 5 mg in vergelijking met solifenacine 10 mg een kleinere kans op droge mond (OR 0,37 95% BI 0,23-0,59).(3)

Droge mond komt bij ouderen > 65 jaar minder voor bij solifenacine 5 mg in vergelijking met oxybutynine ER 15 mg (verlengde afgifte) (OR 0,08 95% BI 0,01-0,74).(6)

De NNH voor het optreden van obstipatie van solifenacine 5 mg ten opzichte van placebo is 20-100 en voor solifenacine 10 mg is de NNH 33.(3,5) Solifenacine 5 mg geeft in vergelijking met solifenacine 10 mg een kleinere kans op obstipatie (OR 0,47 95% BI 0,27-0,82).(3) Obstipatie komt bij ouderen > 65 jaar vaker voor bij solifenacine 5 mg in vergelijking met oxybutynine ER 15 mg (verlengde afgifte) (OR 2,05 95% BI 0,42-9,86).(6)

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

### **Anticholinerge effecten**

Zeer vaak (> 10%) droge mond. Vaak (1-10%) misselijkheid, verstoring in het spijsverteringssysteem (dyspepsie), obstipatie, buikpijn of wazig zien. Soms (0,1-1%) slaperigheid.

### **Delier**

Hallucinaties en verwardheid komen zeer zelden voor (< 0,01%). Delier als bijwerking kan ook voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Duizeligheid**

Zelden (<0,1%).

### **Valneiging en/of motorische functie**

Spierzwakte is een bijwerking (frequentie niet bekend). Op theoretische gronden zou hierdoor het valrisico kunnen worden verhoogd.

### **Sedatieve effecten**

Soms (0,1-1%) slaperigheid.

### **Orthostatische effecten**

Niet bekend.

### **Effect op voedselinname**

Een smaakstoornis (dysgeusie) komt soms (0,1-1%) voor als bijwerking, evenals verminderde eetlust (frequentie niet bekend).

### **Hemostase**

Niet bekend.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Torsades de pointes, QT-verlening op het electrocardiogram, atriumfibrilleren, hartkloppingen (palpaties) en snelle hartslag (tachycardie) zijn bijwerkingen die kunnen voorkomen (frequentie niet bekend).

### **Cognitie**

Hallucinaties en verwardheid komen zeer zelden voor (< 0,01%).

### **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

De bijwerking 'droge mond' komt bij solifenacine minder vaak voor in vergelijking met oxybutynine, terwijl 'obstipatie' vaker voorkomt bij een lage dosis solifenacine in vergelijking met een hoge dosis oxybutynine met verlengde afgifte.

### **Interactiepotentieel**

**Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Solifenacine wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk door CYP3A4. De werking van solifenacine kan worden versterkt of verzwakt door middelen die CYP3A4 remmen of induceren. Het interactiepotentieel is middel groot met circa 10 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Vooraf urineretentie en kamerhoekglaucoom zijn als contra-indicaties bij de oude patiënt van belang.

## **Farmacokinetiek**

Solifenacine wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Er zijn echter ook andere metabole routes. Er is één actieve metaboliet (4R-hydroxy solifenacine) De terminale halfwaardetijd is 45-68 uur. Excretie van solifenacine is voor 70% renaal en voor 23% via de feces.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

De blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt in AUC na toediening van solifenacine (5 mg en 10 mg eenmaal daags) is gelijk in gezonde ouderen (65-80 jaar) en jongeren (jonger dan 55 jaar). De halfwaardetijd was ongeveer 20% langer bij de oudere proefpersonen. Deze geringe verschillen werden klinisch niet significant geacht.(7)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee, de biologische beschikbaarheid is 90%.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee

### **Dosis**

De aanbevolen dosering is voor volwassenen, inclusief ouderen: 5 mg eenmaal per dag, indien nodig verhogen tot 10 mg eenmaal per dag.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Niet bekend

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min) mag de dosering niet meer dan 5 mg eenmaal daags bedragen.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij matige leverfunctiestoornis (Child Pugh B) alleen gebruiken als de voordelen opwegen tegen risico's, maximaal 7,5 mg per dag. Bij ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C) is solifenacine gecontra-indiceerd.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

De aanbevolen dosering is voor volwassenen, inclusief ouderen: 5 mg eenmaal per dag, indien nodig verhogen tot 10 mg eenmaal per dag. Solifenacine tabletten geheel worden doorslikken met wat vloeistof. De tabletten mogen worden fijngemalen.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Nee.(2)

## **Stop informatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Wanneer er gestopt wordt met het middel kunnen de symptomen van overactieve blaas terugkeren, of verergeren.(2) 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 advies van Ephor is om de balans van werkzaamheid en bijwerkingen na 12 weken behandeling te evalueren.

## **Referenties**

1. <http://www.ephor.nl/media/1354/muscarine-antagonisten-rapport-november-2016.pdf>
2. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiter Solifenacine: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P2\\_RESPPG,P2\\_SORT,P2\\_AS\\_ATC:H,NL,10,PRODA,G04BD08](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,G04BD08)
3. Wagg, A., Wyndaele, J. J., & Sieber, P. (2006). Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 4(1), 14-24.
4. Cardozo, L., Castro-Diaz, D., Gittelman, M., Ridder, A., & Huang, M. (2006). Reductions in overactive bladder-related incontinence from pooled analysis of phase III trials evaluating treatment with solifenacin. *International Urogynecology Journal*, 17(5), 512-519.
5. Wagg, A., Dale, M., Tretter, R., Stow, B., & Compion, G. (2013). Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *European Urology*, 64(1), 74-81.
6. Herschorn, S., Pommerville, P., Stothers, L., Egerdie, B., Gajewski, J., Carlson, K., ... & Hirshberg, E. (2011). Tolerability of solifenacin and oxybutynin immediate release in older (> 65 years) and younger (≤ 65 years) patients with overactive bladder: sub-analysis from a Canadian, randomized, double-blind study. *Current Medical Research and opinion*, 27(2), 375-382.

7. Krauwinkel WJ, Smulders RA, Mulder H, Swart PJ, Taekema-Roelvink ME. Effect of age on the pharmacokinetics of solifenacin in men and women. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005 May;43(5):227-38.