

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vesicare 1 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija vsebuje 1 mg/ml solifenacinijevega sukcinata; kar ustreza 0,75 mg/ml solifenacina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Benzojska kislina (E210) 0,015 mg/ml

Metilparahidroksibenzoat (E218) 1,6 mg/ml

Propilenglikol (E1520) 20 mg/ml.

Propilparahidroksibenzoat (E216) 0,2 mg/ml

To zdravilo vsebuje 48,4 mg alkohola (etanola) na največji odmerek 10 ml. Vir etanola je naravna aroma pomaranče.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Homogena vodna suspenzija bele ali skoraj bele barve z okusom pomaranče.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija je indicirano za simptomatsko zdravljenje urgentne inkontinence in/ali povečane pogostnosti in nujnosti uriniranja, ki se lahko pojavita pri bolnikih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM).

Nevrogeni prekomerno aktiven sečni mehur

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija je indicirano za zdravljenje nevrogenega prekomerno aktivnega sečnega mehurja pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Prekomerno aktiven sečni mehur

Odrasli vključno s starejšimi:

Priporočeni odmerek je 5 mg (5 ml) solifenacinijevega sukcinata enkrat dnevno. Po potrebi se odmerek lahko poveča na 10 mg (10 ml) solifenacinijevega sukcinata enkrat dnevno.

Pediatrična populacija:

Učinkovitost zdravila Vesicare pri otrocih in mladostnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem ni bila ugotovljena, zato se zdravila Vesicare ne sme uporabljati za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Podatki, ki so trenutno na voljo, so navedeni v poglavjih 5.1 in 5.2.

Nevrogeni prekomerno aktiven sečni mehur

Pediatrična populacija (od 2 do 18 let):

Priporočeni odmerek zdravila Vesicare peroralna suspenzija se določi glede na bolnikovo telesno maso. Zdravljenje je treba začeti s priporočenim začetnim odmerkom. Kasneje se odmerek lahko zveča na najmanjši učinkoviti odmerek. Največjega odmerka se ne sme prekoračiti. Med dolgoročnim zdravljenjem je treba bolnike redno nadzorovati (vsaj enkrat letno ali pogosteje, če je potrebno) za nadaljevanje zdravljenja in morebitne spremembe odmerka. Velikosti odmerka glede na bolnikovo telesno maso so navedeni v spodnji preglednici.

Masa (kg)	Začetni odmerek (ml) § ¹	Največji odmerek (ml) § ²
9 do 15	2	4
>15 do 30	3	5
>30 do 45	3	6
>45 do 60	4	8
>60	5	10

§ Koncentracija zdravila Vesicare v obliki peroralne suspenzije je 1 mg/ml.

¹ Ekvivalentna izpostavljenost kot pri dnevnem odmerku 5 mg v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih.

² Ekvivalentna izpostavljenost kot pri dnevnem odmerku 10 mg v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih.

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija je treba zaužiti enkrat dnevno.

Zdravila Vesicare se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

Bolniki z ledvično okvaro

Za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina > 30 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Bolnike s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je treba zdraviti previdno in ne smejo dobiti več kot 5 mg (5 ml) enkrat dnevno (odrasli), oz. več kot začetni odmerek (otroci in mladostniki) (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Za bolnike z blago jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolnike z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7 do 9) je treba zdraviti previdno in ne smejo dobiti več kot 5 mg (5 ml) enkrat dnevno (odrasli), oz. več kot začetni odmerek (otroci in mladostniki) (glejte poglavje 5.2).

Močni zaviralci citokroma P450 3A4

Maksimalni odmerek zdravila Vesicare peroralna suspenzija je treba omejiti na 5 mg (5 ml) (odrasli), oz. ne več kot začetni odmerek (otroci in mladostniki), kadar bolnik sočasno dobiva ketokonazol ali terapevtske odmerke drugih močnih zaviralcev CYP3A4, npr. ritonavira, nelfinavira, itraconazola (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija se jemlje peroralno s kozarcem vode in se ga ne sme jemati skupaj s hrano in/ali katerokoli drugo pijačo. Jemanje zdravila s hrano in/ali drugimi pijačami lahko povzroči, da se solifenacin sprosti v ustih, posledica pa je grenek okus in občutek omrtvičenosti v ustih.

Za odmerjanje pravilnega odmerka je treba uporabljati brizgo in nastavek, ki sta priložena zdravilu Vesicare peroralna suspenzija (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Solifenacin je kontraindiciran pri bolnikih z zastojem urina, če se ga uporablja za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja.

Solifenacin je kontraindiciran pri naslednjih bolnikih, če se ga uporablja za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja ali nevrogenega prekomerno aktivnega sečnega mehurja:

- bolnikov s hudimi prebavnimi težavami (vključno s toksičnim megakolonom), miastenijo gravis ali glavkomom ozkega zakotja in pri bolnikih z nevarnostjo za taka stanja,
- bolnikov, ki so preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolnikov, ki so na hemodializi (glejte poglavje 5.2),
- bolnikov s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2),
- bolnikov s hudo ledvično okvaro ali zmerno jetrno okvaro, ki dobivajo močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja s solifenacinom je treba oceniti druge vzroke za pogosto uriniranje (srčno popuščanje ali ledvična bolezen). Če gre za infekcijo sečil, je treba začeti s primernim antibakterijskim zdravljenjem.

Solifenacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih:

- s klinično pomembno zaporo sečnega mehurja, ki ne uporabljajo čiste občasne kateterizacije z namenom preprečitve zastoja urina,
- z zaporo v prebavilih,
- z nevarnostjo zmanjšane gastrointestinalne motilitete,
- s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min, odmerki za te bolnike ne smejo presegati 5 mg (5 ml) pri odraslih, oz. začetnega odmerka pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavja 4.2 in 5.2),
- z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7 do 9), odmerki za te bolnike ne smejo presegati 5 mg (5 ml) pri odraslih, oz. začetnega odmerka pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavja 4.2 in 5.2),
- ki dobivajo istočasno močan zaviralec CYP3A4, npr. ketokonazol, odmerki za te bolnike ne smejo presegati 5 mg (5 ml) pri odraslih, oz. začetnega odmerka pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavja 4.2 in 5.2),
- s hiatusno kilo / gastroezofagealnim refluksom in/ali bolniki, ki sočasno jemljejo zdravila (kot npr. bisfosfonate), ki lahko povzročijo ali poslabšajo ezofagitis,
- z avtonomno nevropatijo.

Podaljšan QT interval in *Torsades de pointes* sta bila opažena pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so predhodno obstoječ sindrom podaljšanega QT intervala in hipokaliemija.

Angioedem z zaporo dihalne poti je bil opažen pri nekaterih pacientih, ki so prejeli solifenacin. Če pride do pojavnosti angioedema, je potrebno prekiniti z jemanjem solifenacina in uvesti potrebno terapijo in/ali ukrepe.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli solifenacin, so poročali o anafilaktičnih reakcijah. Če pride do pojavnosti anafilaktičnih reakcij je potrebno prekiniti zdravljenje s solifenacinom ter uvesti potrebno terapijo in/ali ukrepe.

Maksimalni učinek solifenacina je mogoče ugotoviti šele po 4 tednih.

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat. Ti snovi lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija vsebuje 48,8 mg alkohola (etanola) na največji odmerek 10 ml. Količina etanola v 10 ml zdravila Vesicare peroralna suspenzija ustreza 1 ml piva (4 % m/v) oziroma manj kot 1 ml vina (10 % m/v). Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija vsebuje 0,015 mg benzojske kisline v enem ml, kar je enako 0,15 mg/10 ml.

Zdravilo Vesicare peroralna suspenzija vsebuje 20 mg propilenglikola v enem ml, kar je enako 200 mg/10 ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakološke interakcije

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili z antiholinergičnimi lastnostmi ima lahko za posledico bolj izražene terapevtske in neželene učinke. Po prenehanju zdravljenja s solifenacinom naj sledi približno en teden presledka pred začetkom zdravljenja z drugim antiholinergikom. Terapevtski učinek solifenacina lahko zmanjša sočasno dajanje agonistov holinergičnih receptorjev.

Solifenacin lahko zmanjša učinek zdravil, ki pospešujejo motiliteto prebavil, kot sta na primer metoklopramid in cisaprid.

Farmakokinetične interakcije

In vitro raziskave so pokazale, da solifenacin pri terapevtskih odmerkih ne zavira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4, dobljenih iz mikrosomov človeških jeter. Zato je malo verjetno, da bi solifenacin spremenil očistek zdravil, ki jih ti CYP encimi presnavljajo.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko solifenacina

Solifenacin se presnavlja s CYP3A4. Sočasno dajanje ketokonazola (200 mg/dan), močnega zaviralca CYP3A4, je imelo za posledico dvakratno povečanje AUC solifenacina, medtem ko je imel ketokonazol v odmerku 400 mg/dan za posledico trikratno povečanje AUC solifenacina. Zato je treba maksimalni odmerek solifenacina omejiti na 5 mg (5 ml) pri odraslih, oz. začetni odmerek pri otrocih in mladostnikih, kadar se daje sočasno s ketokonazolom ali terapevtskimi odmerki drugih močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavira, nelfinavira, itrakonazola) (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje s solifenacinom in močnim zaviralcem CYP3A4 je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali zmerno jetrno okvaro.

Učinkov indukcije encimov na farmakokinetiko solifenacina in njegovih presnovkov niso preučevali, kakor tudi ne učinka substratov z večjo afiniteto za CYP3A4 na izpostavljenost solifenacinu. Ker se solifenacin presnavlja s CYP3A4, so možne farmakokinetične interakcije z drugimi substrati z večjo afiniteto za CYP3A4 (npr. verapamilom, diltiazemom) in induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom).

Učinek solifenacina na farmakokinetiko drugih zdravil

Peroralni kontraceptivi

Jemanje solifenacina ni pokazalo farmakokinetične interakcije solifenacina s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi (etinil estradiol/levonorgestrel).

Varfarin

Jemanje solifenacina ni spremenilo farmakokinetike *R*-varfarina ali *S*-varfarina ali njenega učinka na protrombinski čas.

Digoksin

Jemanje solifenacina ni imelo učinka na farmakokinetiko digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O ženskah, ki so zanosile med jemanjem solifenacina, ni kliničnih podatkov. Raziskave na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na plodnost, embrionalni in fetalni razvoj ali na porod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam, je potrebna previdnost.

Dojenje

Podatkov o izločanju solifenacina v materino mleko ni. Pri miših so se solifenacin in/ali njegovi presnovki izločali v mleko in povzročili od odmerka odvisen slabši razvoj novorojenih miši (glejte poglavje 5.3). Zato solifenacina ne dajemo med dojenjem.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu solifenacina na plodnost ni. Pri živalih niso opazili nobenih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker solifenacin, kot drugi antiholinergiki, lahko povzroči zamegljen vid in, včasih tudi zaspanost in utrujenost (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki), to lahko negativno vpliva na vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Zaradi farmakološkega učinka solifenacina lahko solifenacin povzroči blage ali zmerne antiholinergične neželene učinke. Pogostnost antiholinergičnih neželenih učinkov je povezana z odmerkom.

Najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju s solifenacinom so suha usta. O njem so poročali pri 11 % bolnikov, ki so dobivali 5 mg enkrat dnevno, pri 22 % bolnikov, ki so dobivali 10 mg enkrat dnevno in pri 4 % bolnikov, ki so dobivali placebo. Občutek suhih ust je bil navadno blag in je le občasno vodil v prenehanje zdravljenjem. Na splošno je bila ustreznost zdravila zelo visoka (približno 99 %) in približno 90 % bolnikov, zdravljenih s solifenacinom, je zaključilo celotno 12-tedensko zdravljenje.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Organski sistemi MedDRA razvrstitve	Zelo pogosto ≥1/10	Pogosto ≥1/100, <1/10	Občasno ≥1/1.000, <1/100	Redko ≥1/10.000, <1/1.000	Zelo redko <1/10.000,	Neznana (ni možno ugotoviti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			infekcija sečil, cistitis			
Bolezni imunskega sistema						anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje						zmanjšan apetit*, hiperkaliemija*
Psihiatrične motnje					halucinacije*, zmedenost*	delirij*
Bolezni živčevja			somnolenca, spremenjen okus	omotičnost*, glavobol*		
Očesne bolezni		zamegljen vid	suhe oči			glavkom*

Srčne bolezni						<i>Torsade de pointes*</i> , podaljšan QT interval na EKG*, atrijska fibrilacija*, palpitacije*, tahikardija*
Organski sistemi MedDRA razvrstitve	Zelo pogosto ≥1/10	Pogosto ≥1/100, <1/10	Občasno ≥1/1.000, <1/100	Redko ≥1/10.000, <1/1.000	Zelo redko <1/10.000,	Neznana (ni možno ugotoviti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			suh nos			disfonija*
Bolezni prebavil	suha usta	zaprtje, slabost, prebavne motnje, bolečine v trebuhu	bolezni gastroezofagealnega refluksa, suho grlo	črevesna zapora, zastoj blata, bruhanje*		ileus* nelagodje v trebuhu*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						bolezen jeter* nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije*
Bolezni kože in podkožja			suha koža	izpuščaj*, pruritus*	multiformni eritem*, urtikarija*, angioedem*	eksfoliativni dermatitis*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						mišična šibkost*
Bolezni sečil			težave pri mikciji	zastoj urina		okvara ledvic*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			utrujenost, zunanji edem			

*Opazili so v postmarketinskih raziskavah.

Pediatrična populacija

Varnost solifenacin peroralne suspenzije so ocenjevali pri 95 pediatričnih bolnikih, starih 2 leti do manj kot 18 let, z nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem v dveh odprtih raziskavah. Pogosto opaženi neželeni učinki pri pediatrični populaciji z nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem so bili: zaprtje, suha usta, bolečine v trebuhu, somnolenca, infekcija sečil, pozitiven rezultat testa na bakterije in podaljšan interval QT. Pojavnost zaprtja pri bolnikih, zdravljenih s solifenacinom peroralna suspenzija je bila večja pri skupini, ki je prejela največji odmerek v primerjavi s skupino, ki je prejela začetni odmerek.

Pri pediatričnih bolnikih z nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem niso poročali o resnih neželenih učinkih. Podaljšan interval QT je bil neželeni učinek, ki je največkrat vodil v prekinitvev sodelovanja v raziskavi.

Na splošno je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih bolnikih.

Poročanje o neželenih učinkih

Poročanje o neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje solifenacina lahko povzroči resne antiholinergične učinke. Največji odmerek solifenacina, po pomoti dan enemu bolniku, je bil 280 mg v času 5 ur. Nastala sprememba psihičnega stanja ni zahtevala hospitalizacije.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja solifenacina je treba bolniku dati aktivno oglje. Izpiranje želodca je učinkovito, če je izvedeno v prvi uri, bruhanja pa ni priporočljivo izzvati.

Kot pri drugih antiholinergikih je treba simptome zdraviti, na naslednji način:

- hude centralne antiholinergične učinke, kot so halucinacije ali izražena ekscitacija, zdravimo s fizostigminom ali karbakolom;
- konvulzije ali izrazito ekscitacijo zdravimo z benzodiazepini;
- respiratorno insuficienco z umetnim dihanjem;
- tahikardijo zdravimo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta;
- zastoj urina s kateterizacijo;
- midriazo s kapljicami pilokarpina za oči in/ali damo bolnika v temen prostor.

Kot pri drugih antimuskarinikih, je treba v primeru prevelikega odmerjanja posebno paziti pri bolnikih z znanim tveganjem za podaljšanje QT (npr. hipokalemija, bradikardija in sočasno dajanje zdravil, za katere je znano, da podaljšajo interval QT) in z določenimi že prej obstoječimi srčnimi boleznimi (npr. miokardna ishemijska, aritmija, kongestivno srčno popuščanje).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, Zdravila za zdravljenje povečane pogostnosti uriniranja in inkontinence, oznaka ATC: G04BD08.

Mehanizem delovanja

Solifenacin je kompetitiven, specifičen antagonist holinerškičnih receptorjev.

Sečni mehur je oživčen s parasimpatičnimi holinergičnimi živci. Acetilholin skrči gladko mišico detruzorja preko muskarinskih receptorjev, od katerih je vključena predvsem podvrsta M3. *In vitro* in *in vivo* farmakološke raziskave kažejo, da je solifenacin kompetitiven zaviralec muskarinskih receptorjev podvrste M3. Poleg tega se je pokazalo, da je solifenacin specifičen antagonist muskarinskih receptorjev, pri tem pa kaže slabo ali nobene afinitete za različne druge testirane receptorje in ionske kanale.

Farmakodinamični učinki

Odrasli:

Zdravljenje z zdravilom Vesicare 5 mg in 10 mg dnevno so ugotavljali v številnih dvojno slepih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih raziskavah pri moških in ženskah s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem.

Kot je prikazano v spodnji tabeli, sta tako 5 mg odmerek kot 10 mg odmerek zdravila Vesicare povzročila statistično pomembna izboljšanja v primarnih in sekundarnih ciljih v primerjavi s placebom. Učinkovitost so opazili v enem tednu po začetku zdravljenja in se je stabilizirala v 12 tednih. Dolgotrajna odprta raziskava je pokazala, da je učinkovitost trajala najmanj 12 mesecev. Po 12 tednih zdravljenja je bilo približno 50 % bolnikov, ki so bili inkontinentni pred zdravljenjem, brez inkontinenčnih epizod, obenem pa je 35 % bolnikov doseglo pogostnost mikcij manj kot 8 na dan. Zdravljenje simptomov prekomerno aktivnega sečnega mehurja povzroči tudi izboljšanje številnih meril kakovosti življenja, kot so na primer splošno dožemanje zdravja, vpliv inkontinence, omejitve pri vsakodnevni aktivnosti, fizične omejitve, socialne omejitve, čustveno stanje, resnost simptomov, stopnja resnosti in spanje/energija.

Rezultati (združeni podatki) 4 kontroliranih raziskav 3. faze z 12 tedenskim zdravljenjem

	Placebo	Vesicare 5 mg 1xd.	Vesicare 10 mg 1xd.	Tolterodin 2 mg 2xd.
Št. mikcij/24 h				
povprečno št. na začetku	11,9	12,1	11,9	12,1
povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,4	2,3	2,7	1,9
% sprememb od začetka	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,004
Št. urgentnih epizod/24 h				
povprečno št na začetku	6,3	5,9	6,2	5,4
povprečno zmanjšanje glede na začetek	2,0	2,9	3,4	2,1
% sprememb od začetka	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
p-vrednost*	1124	548	1151	250
		<0,001	<0,001	0,031
Št. inkontinenčnih epizod/24 h				
povprečno št. na začetku	2,9	2,6	2,9	2,3
povprečno zmanjšanje glede na začetek	1,1	1,5	1,8	1,1
% sprememb od začetka	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,009
Št. epizod nokturije/24 h				
povprečno št. na začetku	1,8	2,0	1,8	1,9
povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,4	0,6	0,6	0,5
% sprememb od začetka	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-vrednost*		0,025	<0,001	0,199
Količina urina/mikcija				
povprečna na začetku	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
povprečno povečanje glede na začetek	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% sprememb od začetka	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	<0,001
Št. vložkov/24 h				
povprečno št. na začetku	3,0	2,8	2,7	2,7
povprečno zmanjšanje glede na začetek	0,8	1,3	1,3	1,0
% sprememb od začetka	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-vrednost*		<0,001	<0,001	0,010

Opomba: V 4 ključnih študijah so uporabili zdravilo Vesicare 10 mg in placebo. V 2 od 4 raziskav je bil uporabljen tudi Vesicare 5 mg in ena od raziskav je vključevala tolterodin 2 mg dvakrat dnevno. V vsaki posamezni raziskavi niso bili ovrednoteni vsi parametri in skupine zdravljenja. Zato se število navedenih bolnikov lahko razlikuje glede na parameter in skupino zdravljenja.

* P-vrednost za parno primerjavo s placebom.

Pediatrična populacija:

Prekomerno aktiven sečni mehur

Otroci in mladostniki (stari 5 let ali več):

Zdravljenje z zdravilom Vesicare v obliki peroralne suspenzije so ugotavljali v dveh kliničnih raziskavah. 12-tedenska dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana klinična raziskava (905-CL-076) je bila izvedena pri 189 pediatričnih bolnikih s PASM (solifenacin je prejelo 73 otrok starih od 5 do 11 let in 22 mladostnikov, starih od 12 do 17 let). Temu je sledila 40-tedenska dolgoročno odprta podaljšana raziskava (905-CL-077) pri 148 pediatričnih bolnikih (solifenacin je prejelo 119 otrok in

29 mladostnikov). V obeh raziskavah je večina bolnikov prejela zvišan odmerek, ki je ustrezal odmerku 10 mg pri odraslih.

V raziskavi 905-CL-076 zdravilo Vesicare v obliki peroralne suspenzije ni pokazal statistično značilnega izboljšanja primarnega cilja, ki je bil povečanje srednje vrednosti izločenega urina na mikcijo v primerjavi s placebom v celotni populaciji.

Pri otrocih (starih od 5 do 11 let) so ugotovili statistično pomembno razliko za primarni cilj. Pri sekundarnih ciljeh, pogostosti uriniranja, številu epizod inkontinence na dan in številu suhih dni na teden, niso opazili statistično pomembnega izboljšanja. V celotnem razponu preskušenega odmerka niso poročali o nepričakovanih ali neobjavljenih neželenih učinkih.

V odprti, podaljšani raziskavi niso poročali o nepričakovanih ali neobjavljenih neželenih učinkih. Varnostni profil solifenacina pri otrocih, je bil med dolgotrajno izpostavljenostjo primerljiv s tistim, ki so ga opazili pri odraslih.

Nevrogeni prekomerno aktiven sečni mehur

Otroci in mladostniki (od 6 mesecev do manj kot 18 let):

Zdravljenje z zdravilom Vesicare peroralna raztopina so ugotavljali v dveh 52-tedenskih, odprtih raziskavah, kjer so bile začetne vrednosti nadzorovane in so odmerek sekvenčno titrirali, pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, z nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem (raziskavi 905-CL-074 in 905-CL-047).

V raziskavi 905-CL-074 so zdravljenje z zdravilom Vesicare peroralna suspenzija prejeli 4 preiskovanci, stari od 6 mesecev do manj kot 2 leti, in 19 preiskovancev, starih od 2 let do manj kot 5 let. V raziskavi 905-CL-047 je zdravljenje z zdravilom Vesicare peroralna suspenzija prejelo 76 preiskovancev, starih od 5 let do 18 let.

V obeh raziskavah je bil primarni cilj sprememba maksimalne cistometrične kapacitete (MCK) od začetne vrednosti po 24 tednih zdravljenja z zdravilom Vesicare peroralna suspenzija. Otroci, zdravljeni z zdravilom Vesicare peroralna suspenzija, so imeli po 24 tednih zdravljenja statistično značilno večjo MCK v primerjavi z začetnimi vrednostmi. Velikost spremembe tako pri primarnem kot pri sekundarnem cilju je bila primerljiva pri otrocih (od 5 let do manj kot 12 let) in mladostnikih (od 12 let do manj kot 18 let).

Rezultati primarnega cilja v kliničnih raziskavah z zdravilom Vesicare peroralna suspenzija pri pediatričnih bolnikih z nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem so prikazani v spodnji preglednici. Rezultati zdravljenja so se ohranili po 52 tednih zdravljenja.

Sprememba od začetnih vrednosti po 24 tednih zdravljenja z zdravilom Vesicare peroralna suspenzija

Vrednost	Starost od 6 mesecev do manj kot 5 let Povprečje (SD, n)	Starost od 5 let do manj kot 18 let Povprečje (SD, n)
Primarni cilj		
Maksimalna cistometrična kapaciteta (ml)		
Začetna vrednost	92,3 (38,2, 21)	223,7 (132,9, 55)
24. teden	129,4 (40,2, 21) 37,0 (35,9, 21)	279,1 (126,8, 49)
Sprememba od začetne vrednosti	P = < 0,001 95 % IZ: 20,7, 53,4	57,2 (107,7, 49) P = < 0,001 95 % IZ: 26,3, 88,1

Sekundarne urodinamične meritve so se prav tako izboljšale po 24 tednih zdravljenja v primerjavi z začetnimi vrednostmi pri obeh starostnih skupinah. Pri preiskovancih, starih od 6 mesecev do manj kot 5 let, se je razteznost sečnega mehurja zvečala (povprečna sprememba: 5,1 ml/cmH₂O; SD: 6,82; 95 % IZ: 2,0, 8,2), število prekomernih krčenj > 15 cmH₂O zmanjšalo (povprečna sprememba: -7,0; SD: 8,6; 95 %

IZ: - 11,0, -3,1) in volumen sečnega mehurja pred prvim krčenjem detruzorja > 15 cmH₂O, v obliki % pričakovane kapacitete sečnega mehurja izboljšal (povprečje ob začetku zdravljenja: 38,00 %; povprečje po 24 tednih zdravljenja: 99,89 %). Pri preiskovancih, starih od 5 let do manj kot 18 let, se je razteznost sečnega mehurja povečala (povprečna sprememba: 9,1 ml/cmH₂O; SD: 28,6; 95 % IZ: 1,0, 17,2), število prekomernih krčenj > 15 cmH₂O zmanjšalo (povprečna sprememba: -2,3; SD: 5,1; 95 % IZ: -3,7, -0,8) in volumen sečnega mehurja pred prvim krčenjem detruzorja > 15 cmH₂O, v obliki % pričakovane kapacitete sečnega mehurja, izboljšal (povprečje ob začetku zdravljenja: 28,25 %; povprečje po 24 tednih zdravljenja: 58,28 %).

Dodatne meritve na podlagi podatkov iz dnevnikov so se prav tako izboljšale po 24 tednih zdravljenja v primerjavi z začetnimi vrednostmi pri obeh starostnih skupinah. Pri preiskovancih, starih od 6 mesecev do manj kot 5 let, se je povprečen največji kateterizirani volumen na dan povečal (povprečna sprememba: 40,3 ml; SD: 50,0; 95 % IZ: 16,2, 64,4) in povprečno število obdobji med čistimi vmesnimi kateterizacijami z epizodami inkontinence na 24 ur zmanjšalo (povprečna sprememba: -1,31; SD: 1,35; 95 % IZ: -1,99, -0,64). Pri preiskovancih, starih od 5 let do manj kot 18 let, se je povprečen največji kateterizirani volumen na dan povečal (povprečna sprememba: 67,45 ml; SD: 88,07; 95 % IZ: 42,68, 92,22) in povprečno število epizod inkontinence na 24 ur zmanjšalo (povprečna sprememba: -1,60; SD: 2,04; 95 % IZ: -2,18, -1,03).

Zdravljenje z zdravilom Vesicare peroralna suspenzija je bilo pri otrocih in mladostnikih dobro prenašano pri vseh odmerkih. Glede na poznani varnostni profil solifenacina pri odraslih, ni bilo ugotovljenih novih varnostnih težav.

Kliničnih podatkov o zdravljenju nevrogenega prekomerno aktivnega sečnega mehurja pri otrocih in mladostnikih za dlje kot eno leto ni na voljo.

Za zdravljenje pediatričnih bolnikov z nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem, mlajših od 2 let, ni na voljo dovolj kliničnih izkušenj. Klinične raziskave niso bile opravljene pri pediatričnih bolnikih z nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem, mlajših od 6 mesecev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi solifenacina pri odraslih doseže solifenacin maksimalno koncentracijo v plazmi (C_{max}) v 4 do 12 urah. T_{max} ni odvisen od odmerka. C_{max} in površina pod krivuljo (AUC) naraščata v sorazmerju z odmerkom od 5 do 40 mg. Absolutna biološka uporabnost je približno 90 %.

Uživanje hrane ne vpliva na C_{max} in AUC solifenacina.

Porazdelitev

Navidezen volumen porazdelitve solifenacina po intravenski aplikaciji je približno 600 l. Solifenacin se v veliki meri (približno 98 %) veže na plazemske proteine, predvsem na α_1 -kislilipoprotein.

Biotransformacija

Solifenacin se v veliki meri presnavlja v jetrih, predvsem s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Vendar pa obstajajo tudi alternativni načini presnavljanja, ki lahko doprinesejo k presnovi solifenacina. Sistemski očistek solifenacina je približno 9,5 l/h in razpolovna doba solifenacina je 45 do 68 ur. Po peroralnem odmerjanju so v krvi poleg solifenacina ugotovili še en farmakološko aktiven (4R-hidroksi solifenacin) in tri neaktivne presnovke (*N*-glukoronid, *N*-oksid in 4R-hidroksi-*N*-oksid solifenacin).

Izločanje

Po enkratnem odmerku 10 mg [¹⁴C-označenega] solifenacina so ugotovili približno 70 % radioaktivnosti v urinu in 23 % v fecesu v 26 dneh. V urinu se približno 11 % radioaktivnosti izloči kot nespremenjena zdravilna učinkovina, približno 18 % kot *N*-oksidni presnovek, 9 % kot 4R-hidroksi-*N*-oksidni presnovek in 8 % kot 4R-hidroksi presnovek (aktivni presnovek).

Sorazmernost odmerka

Farmakokinetika je linearna v terapevtskem razponu odmerkov.

Posebne populacije bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka glede na starost bolnika ni potrebno. Raziskave pri starejših so pokazale, da je bila izpostavljenost solifenacinu, izražena kot AUC, po dajanju solifenacinijevega sukcinata (5 mg in 10 mg enkrat dnevno) podobna pri zdravih starejših osebah (starih 65 do 80 let) in zdravih mladih osebah (starih manj kot 55 let). Povprečna hitrost absorpcije, izražena kot t_{max} , je bila rahlo počasnejša pri starejših in končna razpolovna doba je bila približno 20 % daljša pri starejših osebah. Teh majhnih razlik pa niso ocenjevali kot klinično pomembne.

Otroci in mladostniki (od 2 do 18 let):

Farmakokinetika solifenacina, ki je bil odmerjen prilagojeno glede na telesno maso pri otrocih in mladostnikih s PASM (starosti 5 let in več) in nevrogenim prekomerno aktivnim sečnim mehurjem (starosti 2 do 18 let), je bila, po prilagoditvi telesne mase, podobna tisti pri odraslih, z nekoliko krajšim t_{max} in $t_{1/2}$; te razlike niso klinično pomembne.

Spol

Na farmakokinetiko solifenacina spol ne vpliva.

Rasa

Na farmakokinetiko solifenacina rasa ne vpliva.

Ledvična okvara

AUC in C_{max} solifenacina pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro nista bila pomembno drugačna kot pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je bila izpostavljenost solifenacinu pomembno večja kot pri kontrolah s povečanjem C_{max} za približno 30 %, AUC za več kot 100 % in $t_{1/2}$ za več kot 60 %. Statistično pomembno razmerje so opazili med očistkom kreatinina in očistkom solifenacina.

Farmakokinetike pri bolnikih na hemodializi niso ugotavljali.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pughova lestvica 7 do 9) ta ne vpliva na C_{max} , AUC pa se poveča za 60 % in $t_{1/2}$ se podvoji. Farmakokinetika pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni bila ugotovljena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki ne kažejo posebne nevarnosti za ljudi na podlagi običajnih raziskav farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponovljajočih se odmerkih, rodnosti, embriofetalnega razvoja, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala. V raziskavi pre- in postnatalnega razvoja pri miših je zdravljenje mišjih samic med dojenjem s solifenacinom povzročilo od odmerka odvisno nižjo stopnjo populacijskega preživetja, zmanjšano težo mladičev in počasnejši fizični razvoj na klinično pomembnih ravneh. Višja pojavnost smrtnosti, brez predhodnih kliničnih znakov, povezana z odmerkom zdravila, se je pojavila pri zdravljenju mladih miši z odmerki, ki so potrebni za doseg farmakološkega učinka, z začetkom zdravljenja 10. oz. 21. dan po rojstvu. V obeh skupinah je bila pojavnost smrtnosti višja kot pri odraslih miših. Pri mladih miših, zdravljenih od 10. dneva po rojstvu je bila izpostavljenost v plazmi višja kot pri odraslih miših; od 21. dneva naprej je bila sistemska izpostavljenost primerljiva odraslim mišim. Klinični pomen povečane smrtnosti pri mladih miših ni znan. Pri testiranju na kuncih zdravilo Vesicare peroralna suspenzija ni pokazalo nobenega potenciala za draženje oči.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polakrilin kalij

metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
propilenglikol (E1520)
simetikon, 30 % emulzija; sestavljena iz simetikona, polisorbata 65 (E436), metilceluloze (E461), makrogol stearata, gliceridov, ksantanskega gumija (E415), benzojske kisline (E210), sorbinske kisline (E200), žveplove kisline (E513) in vode.
karbomer
ksilitol (E967)
kalijev acesulfamat (E950)
naravna aroma pomaranče; sestavljajo jo eterična olja pomaranče, naravne aromatične snovi, etanol, propilenglikol (E1520), butilhidroksianizol (E320) in voda
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali hrano.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju plastenke je lahko peroralna suspenzija shranjena 28 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Peroralno brizgo shranjujte na čistem in suhem mestu, zaščiteno pred sončno svetlobo in toploto.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

150 ml zdravila Vesicare peroralna suspenzija v plastenki jantarne barve iz polietilentereftalata (PET) z za otroke varno zaporko iz polietilena visoke gostote in polipropilena, s polnilom in vinilno pečatno obrobo, pakirano v škatli. V škatli sta priložena pripomočka za odmerjanje in uporabo zdravila: 5-ml peroralna brizga in nastavek za vstavev v vrat plastenke.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Za odmerjanje pravilnega odmerka je treba uporabljati peroralno brizgo in nastavek, ki sta priložena zdravilu Vesicare peroralna suspenzija.

Priprava za prvo uporabo plastenke zdravila Vesicare peroralna suspenzija

1. Skrbno si umijte roke.
2. Odprite škatlo in vzemite iz nje plastenko, brizgo in nastavek.
3. Postavite plastenko na ravno površino in odstranite zaporko.
4. Trdno potisnite nastavek v vrat plastenke.
5. Preverite, da je zgornji del nastavka poravnani z vrhom vratu plastenke.
6. Nastavek mora ostati v vratu plastenke do konca 28-dnevnega obdobja uporabnosti.
7. Namestite zaporko nazaj na plastenko.

Pred vsako peroralno uporabo

1. Skrbno si umijte roke.
2. Platenko zdravila Vesicare peroralna suspenzija vsaj 20-krat stresite.
3. Odstranite zaporko plastenke in preverite, da je v vratu plastenke nameščen nastavek. Vstavite konico peroralne brizge v odprtino nastavka za plastenko, dokler ni trdno nameščena.

4. Pazljivo obrnite plastenko in brizgo; pazite, da nastavek ostane na svojem mestu.
5. Bat brizge počasi izvlecite, da boste iz obrnjene plastenke v brizgo potegnili količino zdravila, ki jo je predpisal zdravnik.
6. Zavržite odvečno količino, če ste pomotoma izvlekli preveč zdravila.
7. Preverite, da v brizgi ni nobenih zračnih mehurčkov. Če se pojavi kakšen zračni mehurček, potisnite bat navzgor, da boste mehurček odstranili.
8. Medtem ko brizgo pustite nameščeno, plastenko obrnite pokonci; pazite, da se bat brizge ne premakne. Previdno odstranite brizgo z nastavka. Nastavek mora ostati nameščen.
9. Preverite, da je bil izmerjen ustrezen odmerek. Brizgo namestite bolniku v usta in previdno potisnite bat, da boste dali zdravilo.
10. Po končani uporabi plastenko zaprite z zaporko.
11. Brizgo umijte s toplo vodo. Pustite, da se posuši.

Opomba: če bolnik potrebuje odmerek, ki je večji od 5 ml, konico brizge splaknite s toplo vodo pred ponovno uporabo.

Čiščenje peroralne brizge

Po uporabi peroralno brizgo očistite le s toplo vodo.

Peroralno brizgo lahko uporabljate med celotnim 28-dnevnem obdobjem uporabnosti po prvem odprtju (glejte poglavje 6.3).

Odstranjevanje

Plastenko, brizgo, nastavek in vse neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Vse zdravilo, ki je morda ostalo, zavržite 28 dni po odprtju plastenke. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Astellas Pharma d.o.o.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/05/01634/021

9. DATUM PRIDOBITVE

Datum prve odobritve: 23.8.2005
Datum zadnjega podaljšanja: 5.8.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 9. 2023