

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vesicare 1 mg/ml suspensie orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vesicare suspensie orală conține succinat de solifenacin 1 mg/ml, echivalent cu solifenacin 0,75 mg/ml.

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Acid benzoic (E210) 0,015 mg/ml

Parahidroxibenzoat de metil (E 218) 1,6 mg/ml

Propilenglicol (E1520) 20 mg/ml

Parahidroxibenzoat de propil (E 216) 0,2 mg/ml

Acest medicament conține 48,4 mg de alcool (etanol) per fiecare doză maximă de 10 ml. Etanolul provine din aroma naturală de portocale.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie apoasă de culoare albă până la aproape albă, omogenă, cu aromă de portocale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Vezică urinară hiperactivă la adulți

Vesicare suspensie orală este indicat în tratamentul simptomatic al incontinenței prin imperiozitate micțională și/sau frecvenței urinare crescute și imperiozității micționale, așa cum pot apărea la pacienții cu sindromul vezicii urinare hiperactive (VHA).

##### Hiperactivitate neurogenică a detrusorului

Vesicare suspensie orală este indicat în tratamentul hiperactivității neurogenice a detrusorului (HND) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la 2 până la 18 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### **Vezică urinară hiperactivă**

Adulți inclusiv vârstnici:

Doza recomandată este de 5 mg (5 ml) succinat de solifenacin o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută la 10 mg (10 ml) succinat de solifenacin o dată pe zi.

Copii și adolescenți:

Eficacitatea Vesicare la pacienții copii și adolescenți cu vezică urinară hiperactivă nu a fost stabilită. De aceea, Vesicare nu trebuie utilizat în tratamentul simptomelor de vezică urinară hiperactivă la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

### **Hiperactivitate neurogenică a detrusorului**

Copii și adolescenți (vârsta 2 până la 18 ani):

Doza recomandată de Vesicare suspensie orală este calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului. Tratamentul trebuie inițiat cu doza recomandată pentru începerea tratamentului. În continuare, doza poate fi crescută până la cea mai mică doză eficientă. Doza maximă nu trebuie depășită. În cazul tratamentului pe termen lung pacienții trebuie evaluați periodic pentru posibile ajustări ale dozei, cel puțin o dată pe an sau chiar mai frecvent dacă se impune. Dozele calculate în funcție de greutatea corporală sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Greutate (kg)	Doza inițială (ml) § <sup>1</sup>	Doza maximă (ml) § <sup>2</sup>
9 - 15	2	4
>15 - 30	3	5
>30 - 45	3	6
>45 - 60	4	8
>60	5	10

§ Vesicare sub formă de soluție orală are o concentrație de 1 mg/ml.

<sup>1</sup> Echivalent cu expunere la starea de echilibru după o doză zilnică de 5 mg la adulți.

<sup>2</sup> Echivalent cu expunerea la starea de echilibru după o doză zilnică de 10 mg la adulți.

Vesicare suspensie orală trebuie luat o dată pe zi, pe cale orală.

Vesicare suspensie orală nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min) trebuie tratați cu prudență și nu li se va administra mai mult de 5 mg (5 ml) o dată pe zi (adulți) și nu se va depăși doza recomandată pentru inițierea tratamentului (copii și adolescenți) (vezi pct. 5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh 7 până la 9) vor fi tratați cu precauție nu li se va administra mai mult de 5 mg (5 ml) o dată pe zi (adulți) și nu se va depăși doza recomandată pentru inițierea tratamentului (copii și adolescenți) (vezi pct. 5.2).

#### *Inhibitori potenți ai citocromului P450 3A4*

Doza maximă de Vesicare suspensie orală trebuie limitată la 5 mg (5 ml) pe zi (adulți) și nu se va depăși doza recomandată pentru inițierea tratamentului (copii și adolescenți) în cazul tratamentului concomitent cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

Vesicare suspensie orală trebuie administrat oral cu un pahar cu apă. Nu trebuie înghițit împreună cu alimente și/sau alte băuturi. Administrarea împreună cu alimente și/sau băuturi poate determina eliberarea de solifenacin în cavitatea bucală, cu apariția unui gust amar și a unei senzații de amorțeală la nivelul cavității bucale.

Utilizați seringa și adaptorul furnizate împreună cu Vesicare suspensie orală pentru a măsura doza corectă (vezi pct. 6.6).

### 4.3 Contraindicații

În tratamentul simptomelor de vezică urinară hiperactivă, solifenacin este contraindicat la pacienții cu retenție urinară.

În tratamentul simptomelor de vezică urinară hiperactivă sau al hiperactivității neurogenice a detrusorului, solifenacin este contraindicat la:

- Pacienți cu tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis sau glaucomul cu unghi închis și la pacienții cu risc pentru afecțiunile de mai sus.
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți care urmează proceduri de hemodializă (vezi pct. 5.2).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent de CYP3A4, de exemplu: ketoconazol (vezi pct. 4.5).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacin, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiență cardiacă sau afectare renală). În caz de infecție urinară, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacin se administrează cu precauție la pacienții cu:

- obstrucție subvezicală semnificativă clinic în absența cateterizării intermitente curate, din cauza riscului de retenție urinară.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $\leq 30$  ml/min), la acești pacienți, dozele nu trebuie să depășească 5 mg (5 ml) la adulți sau doza inițială la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh 7 până la 9), la acești pacienți, dozele nu trebuie să depășească 5 mg (5 ml) la adulți sau doza inițială la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol, la acești pacienți, dozele nu trebuie să depășească 5 mg (5 ml) la adulți sau doza inițială la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- hernie hiatală/reflux gastro-esofagian, pacienți în tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonați)
- neuropatie autonomă.

La pacienții cu factori de risc prezenți, cum ar fi existența intervalului QT prelungit și hipopotasemie, au fost raportate prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor.

La unii pacienți în tratament cu solifenacin au fost raportate cazuri de angioedem cu obstrucția căilor respiratorii. Dacă apare angioedem, administrarea de solifenacin trebuie întreruptă și trebuie aplicate tratamentul și/sau măsurile adecvate.

Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică la unii pacienți tratați cu solifenacin. La pacienții care dezvoltă reacție anafilactică, administrarea de solifenacin trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament adecvat și/sau luate măsuri corespunzătoare.

Efectul maxim al solifenacin poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Vesicare suspensie orală conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil. Acești excipienți pot cauza reacții alergice (posibil întârziate).

Vesicare suspensie orală conține 48,4 mg de alcool (etanol) per fiecare doză maximă de 10 ml. Cantitatea per 10 ml Vesicare suspensie orală este echivalentă cu 1 ml bere (4% m/v) sau cu mai puțin de 1 ml vin (10% m/v). Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Vesicare suspensie orală conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe ml, adică este practic "fără sodiu".

Vesicare suspensie orală conține 0,015 mg acid benzoic în fiecare ml ceea ce este echivalent cu 0,15 mg/10 ml.

Vesicare suspensie orală conține 20 mg propilenglicol în fiecare ml ceea ce este echivalent cu 200 mg/10 ml.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Interacțiuni farmacologice

Tratamentul concomitent cu preparate cu proprietăți anticolinergice poate accentua efectele terapeutice și reacțiile adverse. Se va alocă un interval de aproximativ o săptămână după întreruperea tratamentului cu solifenacin înainte de începerea altei terapii anticolinergice. Efectul terapeutic al solifenacinului poate fi redus prin administrarea concomitentă a agoniștilor receptorilor colinergici.

Solifenacinul poate reduce efectul medicamentelor care stimulează motilitatea tractului gastro-intestinal cum sunt metoclopramid și cisapridă.

##### Interacțiuni farmacocinetice

Studiile *in vitro* au demonstrat că, la concentrații terapeutice, solifenacinul nu inhibă enzimele microzomale hepatice CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4. Prin urmare, este puțin probabil ca solifenacinul să influențeze clearance-ul medicamentelor metabolizate de aceste enzime CYP.

##### Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii solifenacinului

Solifenacinul este metabolizat de CYP3A4. Administrarea simultană de ketoconazol (200 mg/zi), inhibitor potent al CYP3A4, a determinat creșterea de două ori a valorii ariei de sub curba concentrației plasmatice a solifenacinului în funcție de timp (ASC), în timp ce ketoconazol la doza de 400 mg/zi a dus la triplarea valorii ASC a solifenacinului. Prin urmare, doza maximă de solifenacin trebuie redusă la 5 mg (5 ml) la adulți sau doza inițială la copii și adolescenți, în cazul administrării simultane cu ketoconazol sau a altor inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ritonavir, nelfinavir, itraconazol) în doze terapeutice (vezi pct. 4.2).

Tratamentul simultan cu solifenacin și un inhibitor potent al CYP3A4 este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată.

Efectele inducției enzimatică asupra farmacocineticii solifenacinului și a metaboliților săi nu au fost studiate și nici efectele asupra afinității mai mari a substraturilor CYP3A4 în urma expunerii la solifenacin. Deoarece solifenacinul este metabolizat de CYP3A4, există posibilitatea interacțiunilor cu substraturile cu afinitate mai mare față de CYP3A4 (de exemplu, verapamil, diltiazem) și inductori ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină).

##### Efectul solifenacinului asupra farmacocineticii altor medicamente

##### *Contraceptivele orale*

Administrarea solifenacin nu a demonstrat interacțiuni între solifenacin și contraceptivele orale combinate (etinilestradiol/levonorgestrel).

### Warfarina

Administrarea solifenacin nu a influențat farmacocinetica *R*-warfarinei sau *S*-warfarinei și nici efectul lor asupra timpului de protrombină.

### Digoxina

Administrarea solifenacin nu are niciun efect asupra farmacocineticii digoxinei.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu există date disponibile de la femei care au rămas gravide în timpul tratamentului cu solifenacin. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe asupra fertilității, dezvoltării embrionare/fetale sau nașterii (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut. Se prescrie cu prudență la femeile gravide.

### Alăptarea

Nu există date despre excreția solifenacinului în laptele matern. La șoareci, solifenacin și/sau metabolizii săi au fost excretați în lapte, determinând incapacitatea de a supraviețui, dependentă de doză la șoarecii nou născuți (vezi pct. 5.3). Prin urmare, utilizarea solifenacin trebuie evitată în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectul solifenacin asupra fertilității. Nu au fost observate efecte asupra fertilității la animale.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece solifenacin similar altor anticolinergice, poate să determine vedere încețoșată și, mai puțin frecvent, somnolență și oboseală (vezi pct. 4.8. Reacții adverse), capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi influențată negativ.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacin pot apărea reacții adverse anticolinergice, în general ușoare sau moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată la solifenacin este xerostomia. Acesta a apărut la 11% din pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% din pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo. Severitatea reacției xerostomie a fost în general ușoară și nu a determinat decât ocazional oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% dintre pacienții tratați cu solifenacin au finalizat perioada completă de studiu de 12 săptămâni de tratament.

### Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000, < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Infecție a tractului urinar Cistită			

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10000, &lt; 1/1000</b>	<b>Foarte rare &lt; 1/10000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări ale sistemului imunitar						Reacție anafilactică*
Tulburări metabolice și de nutriție						Apetit alimentar scăzut* Hiperpotasemie*
Tulburări psihice					Halucinații* Stare de confuzie*	Delir*
Tulburări ale sistemului nervos			Somnolență Disgeuzie	Amețeli* Cefalee*		
Tulburări oculare		Vedere încetșată	Xeroftalmie			Glaucom*
Tulburări cardiace						Torsada vârfurilor* Interval QT prelungit pe electrocardiogramă* Fibrilație atrială* Palpitații* Tahicardie*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Uscăciune nazală			Disfonie*
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie	Constipație Greață Dispepsie Durere abdominală	Boală de reflux gastro-esofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucție la nivelul colonului Formarea de fecaloame Vărsături*		Ileus* Disconfort abdominal*
Tulburări hepatobiliare						Afecțiuni hepatice* Valori anormale ale testelor funcției hepatice*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Xerodermie	Prurit* Erupție cutanată tranzitorie*	Eritem multiform* Urticarie* Angioedem*	Dermatită exfoliativă*
Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv						Slăbiciune musculară*
Tulburări renale și ale căilor urinare			Dificultate la micțiune	Retenție urinară		Afectare renală*

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente ≥ 1/10</b>	<b>Frecvente ≥ 1/100 și &lt; 1/10</b>	<b>Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10000, &lt; 1/1000</b>	<b>Foarte rare &lt; 1/10000</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Fatigabilitate Edeme periferice			

\* observate în studiile de după punerea pe piață

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța administrării solifenacin suspensie orală a fost evaluată în două studii clinice cu design deschis, la 95 de pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, cu hiperactivitate neurogenică a detrusorului. Reacțiile adverse frecvente observate la pacienții copii și adolescenți cu simptome de hiperactivitate neurogenică a detrusorului includ: constipație, xerostomie, dureri abdominale, somnolență, infecție de tract urinar, test anti-bacterian pozitiv și prelungirea intervalului QT. Incidența cazurilor de constipație la pacienții tratați cu solifenacin suspensie orală a fost mai mare în grupul cu doză maximă comparativ cu cel cu doza inițială.

Nu au fost raportate reacții adverse severe la pacienții copii și adolescenți cu simptome de hiperactivitate neurogenică a detrusorului. Cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea studiului a fost prelungirea intervalului QT.

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți este similar cu cel observat la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptomatologie

Supradozajul cu solifenacin poate să determine efecte anticolinergice severe. Cea mai mare doză de solifenacin administrată accidental unui singur pacient a fost de 280 mg într-un interval de 5 ore, determinând modificări ale stării de conștiință, care nu au necesitat spitalizare.

### Tratament

În caz de supradozaj cu solifenacin, pacientul trebuie tratat cu cărbune activat. Lavajul gastric este eficace dacă este efectuat în decurs de 1 oră de la ingestie, dar nu trebuie indusă vărsătura.

Similar altor anticolinergice, simptomele pot fi tratate astfel:

- Efectele nervos-centrale anticolinergice severe, cum sunt halucinațiile sau excitație intensă pot fi tratate cu fizostigmină sau carbacol.
- Convulsiile sau excitațiile intense: tratate cu benzodiazepine.
- Insuficiență respiratorie: tratată prin instituirea respirației artificiale.
- Tahicardia: tratată cu beta-blocante.
- Retenția urinară: combătută prin cateterizare urinară.
- Midriaza: tratată cu pilocarpină picături oculare și/sau amplasarea pacientului în camera obscură.

Similar altor antimuscarinice, în caz de supradozaj, o atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu risc cunoscut pentru prelungirea intervalului QT (adică hipopotasemie, bradicardie și administrare concomitentă de medicamente cu acțiune cunoscută de prelungire a intervalului QT) și cu boli cardiace relevante preexistente (adică ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru frecvență urinară crescută și incontinență urinară, codul ATC: G04BD08.

#### Mecanism de acțiune

Solifenacinul este un antagonist competitiv, specific al receptorilor colinergici.

Vezi ca urinară este inervată de sistemul nervos parasimpatic colinergic. Acetilcolina contractă mușchii neted detrusor prin receptorii muscarinici, dintre care subtipul M<sub>3</sub> este predominant implicat. Studiile farmacologice *in vitro* și *in vivo* indică faptul că solifenacinul este un antagonist competitiv al subtipului M<sub>3</sub> de receptori muscarinici. În plus, solifenacinul își demonstrează antagonismul specific față de receptorii muscarinici prin afinitatea deosebit de scăzută sau chiar lipsa afinității pentru diferiți alți receptori și canale ionice testate.

#### Efecte farmacodinamice

##### Adulți:

Tratamentul cu Vesicare în doze zilnice de 5 mg și 10 mg a fost studiat în mai multe studii clinice cu design dublu-orb, randomizate, controlate, la femei și bărbați cu vezică hiperactivă.

După cum reiese din tabelul de mai jos, ambele doze, de 5 mg și 10 mg, au determinat îmbunătățirea semnificativă statistic a variabilelor obiectivelor primare și secundare comparativ cu placebo. Eficacitatea a fost observată în decurs de o săptămână de la începerea tratamentului și s-a stabilizat după o perioadă de 12 săptămâni. Un studiu cu design deschis pe termen lung a demonstrat că eficacitatea s-a menținut timp de cel puțin 12 luni. După 12 săptămâni de tratament, aproximativ 50% dintre pacienții cu incontinență urinară înainte de tratament nu au mai prezentat episoade de incontinență și, în plus, 35% din pacienți au prezentat o frecvență micțională mai mică de 8 micțiuni pe zi. De asemenea, tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive determină beneficii asupra unor indicatori ai calității vieții, cum sunt: percepția generală asupra stării de sănătate, impactul incontinenței, limitări ale activității, limitări fizice, limitări sociale, impactul emoțional, severitatea simptomelor, măsurarea severității și raportul somn/energie.

*Rezultatele (date cumulate) din 4 studii controlate, de fază III, cu tratament cu durata de 12 săptămâni*

	Placebo	Vesicare 5 mg o dată pe zi	Vesicare 10 mg o dată pe zi	Tolterodină 2 mg de două ori pe zi
<b>Număr de micțiuni/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	11,9	12,1	11,9	12,1
Valoarea medie a scăderii față de valoarea inițială	1,4	2,3	2,7	1,9
Modificare % față de valoarea inițială	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
Valoarea p*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Numărul episoadelor de imperiozitate micțională/24 ore</b>				



Valoare medie inițială	6,3	5,9	6,2	5,4
Valoarea medie a scăderii față de valoarea inițială	2,0	2,9	3,4	2,1
Modificare % față de valoarea inițială	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
Valoarea p*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Numărul episoadelor de incontinență/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	2,9	2,6	2,9	2,3
Valoarea medie a scăderii față de valoarea inițială	1,1	1,5	1,8	1,1
Modificare % față de valoarea inițială	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
Valoarea p*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Numărul episoadelor de nicturie/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	1,8	2,0	1,8	1,9
Valoarea medie a scăderii față de valoarea inițială	0,4	0,6	0,6	0,5
Modificare % față de valoarea inițială	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
Valoarea p*		0,025	<0,001	0,199
<b>Volumul de urină eliminat/micțiune</b>				
Valoare medie inițială	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Valoarea medie a scăderii față de valoarea inițială	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Modificare % față de valoarea inițială	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
Valoarea p*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Număr de absorbante/24 ore</b>				
Valoare medie inițială	3,0	2,8	2,7	2,7
Valoarea medie a scăderii față de valoarea inițială	0,8	1,3	1,3	1,0
Modificare % față de valoarea inițială	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
Valoarea p*		<0,001	<0,001	0,010

**Notă:** În 4 dintre studiile pivot au fost utilizate Vesicare 10 mg și placebo. În 2 dintre cele 4 studii a fost utilizat de asemenea, Vesicare 5 mg și unul dintre studii a inclus tolterodină 2 mg de două ori pe zi. Nu au fost evaluați în fiecare studiu individual toți parametrii și grupurile de tratament. Prin urmare, este posibil ca numerele de pacienți listate să se abată pe parametru și grup de tratament.  
\*Valoarea p pentru comparația pe perechi cu placebo

### Copii și adolescenți:

#### Veziță urinară hiperactivă

##### *Copii și adolescenți (cu vârsta de 5 ani și peste)*

Tratamentul cu Vesicare suspensie orală a fost evaluat în două studii clinice. Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, controlat placebo cu durata de 12 săptămâni (905-CL-076), au fost înrolați 189 pacienți copii cu vezică urinară hiperactivă (73 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani și 22 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani care au fost tratați cu solifenacin). Acesta a fost continuat cu un studiu deschis pe termen lung, care s-a desfășurat pe o perioadă de 40 săptămâni (905-CL-077) pe un lot de 148 pacienți copii (119 copii și 29 adolescenți au fost tratați cu solifenacin). În ambele studii, la majoritatea pacienților s-a observat creșterea dozelor în funcție de greutate la un echivalent al dozei de 10 mg de la adulți.

În studiul 905-CL-076, Vesicare suspensie orală, nu a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a obiectivului final principal reprezentat de valoarea medie a volumului urinar micțional comparativ cu placebo, la nivelul populației generale.

La copii (cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani) s-a observat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru obiectivul final principal. Nu s-a observat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește obiectivele finale secundare precum frecvența micțională, numărul episoadelor de incontinență pe zi și numărul zilelor fără incontinență pe săptămână. Nu au fost raportate evenimente adverse neașteptate sau în afara celor cunoscute la toate dozele testate.

În extensia deschisă a studiului, nu au fost raportate evenimente adverse neașteptate sau în afara celor cunoscute. Profilul de siguranță al solifenacin la pacienții copii pe perioada expunerii pe termen lung a fost comparabilă cu cea observată la pacienții adulți.

### Hiperactivitate neurogenică a detrusorului

#### *Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani)*

Tratamentul cu Vesicare suspensie orală a fost evaluat în două studii clinice, cu design deschis, controlate în funcție de momentul inițial, cu titrarea secvențială a dozei și durata de 52 de săptămâni, la pacienți copii și adolescenți cu simptome de hiperactivitate neurogenică a detrusorului (HND), cu vârsta de la 6 luni până la mai puțin de 18 ani (studiile 905-CL-074 și 905-CL-047).

În studiul 905-CL-074, în total, 4 pacienți cu vârsta de la 6 luni până la mai puțin de 2 ani și 19 pacienți cu vârsta de la 2 până la mai puțin de 5 ani au fost tratați cu Vesicare suspensie orală, iar în studiul 905-CL-047, în total, 76 de pacienți cu vârsta de la 5 până la mai puțin de 18 ani au fost tratați cu Vesicare suspensie orală.

În ambele studii, obiectivul primar a fost modificarea față de momentul inițial a capacității cistometrice maxime (CCM) după 24 de săptămâni de tratament cu Vesicare suspensie orală. Copiii tratați cu Vesicare suspensie orală au prezentat o creștere semnificativă a CCM față de momentul inițial după 24 de săptămâni de tratament. Amploarea modificărilor observate la copii (vârsta 5 până la mai puțin de 12 ani) și adolescenți (vârsta 12 până la mai puțin de 18 ani) a fost comparabilă atât pentru obiectivul primar, cât și pentru cele secundare.

În studiile clinice cu Vesicare suspensie orală la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenică a detrusorului, rezultatele pentru obiectivul primar sunt prezentate în tabelul de mai jos. Efectele tratamentului s-au menținut pe o perioadă de 52 de săptămâni.

#### *Modificarea la 24 de săptămâni față de momentul inițial cu Vesicare suspensie orală*

<b>Parametru</b>	<b>Vârsta 6 luni până la mai puțin de 5 ani Medie (DS, n)</b>	<b>Vârsta 5 ani până la mai puțin de 18 ani Medie (DS, n)</b>
<b>Obiectiv primar</b>		
Capacitate cistometrică maximă (ml)		
Inițial	92,3 (38,2; 21)	223,7 (132,9; 55)
Săptămâna 24	129,4 (40,2; 21)	279,1 (126,8; 49)
Modificarea față de momentul inițial	37,0 (35,9; 21)	57,2 (107,7; 49)
	P = < 0.001	P = < 0,001
	ÎÎ 95%: 20,7; 53,4	ÎÎ 95%: 26,3; 88,1

De asemenea, măsurătorile urodinamice secundare au demonstrat îmbunătățirea la 24 de săptămâni față de momentul inițial la ambele grupe de vârstă. La pacienții cu vârsta de 6 luni până la mai puțin de 5 ani, complianța vezicală a crescut (modificare medie: 5,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; DS: 6,82; Î 95%: 2,0; 8,2), numărul de contracții hiperactive > 15 cmH<sub>2</sub>O a scăzut (modificare medie: -7,0; DS: 8,6; Î 95%: -11,0; -3,1) și volumul vezical până la prima contracție a detrusorului > 15 cmH<sub>2</sub>O, exprimat ca % din capacitatea vezicală anticipată, a crescut (valoare mediană inițială: 38,00%; valoare mediană în săptămâna 24: 99,89%). La pacienții cu vârsta 5 ani până la mai puțin de 18 ani, complianța vezicală a crescut (modificare medie: 9,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; DS: 28,6; Î 95%: 1,0; 17,2), numărul de contracții hiperactive > 15 cmH<sub>2</sub>O a scăzut (modificare medie: -2,3; DS: 5,1; Î 95%: -3,7; -0,8) și volumul vezical până la prima contracție a detrusorului > 15 cmH<sub>2</sub>O, exprimat ca % din capacitatea vezicală anticipată, a crescut (valoare mediană inițială: 28,25%; valoare mediană în săptămâna 24: 58,28%).

Alte evaluări bazate pe datele notate în jurnalele pacienților au demonstrat îmbunătățirea parametrilor la 24 săptămâni față de momentul inițial, la ambele grupe de vârstă. La pacienții cu vârsta 6 luni până la mai puțin de 5 ani, valoarea medie a volumului cateterizat maxim pe zi a crescut (modificare medie: 40,3 ml; DS: 50,0; Î 95%: 16,2; 64,4), iar numărul mediu de intervale între cateterizările intermitente curate cu episoade de incontinență pe 24 de ore a scăzut (modificare medie: -1,31; DS: 1,35; Î 95%: -1,99; -0,64). La pacienții cu vârsta 5 ani până la mai puțin de 18 ani, valoarea medie a volumului cateterizat maxim pe zi a crescut (modificare medie: 67,45 ml; DS: 88,07; Î 95%: 42,68; 92,22), iar numărul mediu de episoade de incontinență pe 24 de ore a scăzut (modificare medie: -1,60; DS: 2,04; Î 95%: -2,18; -1,03).

Tratamentul cu Vesicare suspensie orală la copii și adolescenți a fost bine tolerat cu toate nivelurile de doză. Nu au fost identificate probleme de siguranță comparativ cu profilul de siguranță bine cunoscut al tratamentului cu solifenacin la adulți.

Nu sunt date clinice disponibile privitoare la perioade de tratament mai lungi de un an a copiilor și adolescenților cu hiperactivitate neurogenică a detrusorului.

Experiența clinică la pacienți copii cu vârsta mai mică de 2 ani, cu hiperactivitate neurogenică a detrusorului este insuficientă. Nu au fost realizate studii clinice la pacienți copii cu vârsta sub 6 luni, cu hiperactivitate neurogenică a detrusorului.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală de solifenacin la adulți, concentrația plasmatică maximă de solifenacin ( $C_{max}$ ) este atinsă după 4 până la 12 ore.  $T_{max}$  este independent de doză.  $C_{max}$  și aria de sub curbă (ASC) cresc direct proporțional cu dozele între 5 și 40 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 90%.

Ingestia alimentelor nu influențează  $C_{max}$  și ASC ale solifenacinului.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție a solifenacinului în urma administrării intravenoase este de aproximativ 600 l. Solifenacinul este în mare măsură (aproximativ 98%) legat de proteinele plasmatică, în principal de  $\alpha_1$ -glicoproteina acidă.

### Metabolizare

Solifenacinul este metabolizat extensiv de ficat, în principal de citocromul P450 3A4 (CYP3A4). Totuși, există și căi metabolice alternative, care pot contribui la metabolizarea solifenacinului. Clearance-ul sistemic al solifenacinului este de aproximativ 9,5 l/h și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al solifenacinului este de 45 – 68 ore. După administrarea orală, în plus față de solifenacin au fost identificați în plasmă un metabolit activ (4R-hidroxi solifenacin) și trei metaboliți inactivi (N-glucuronid, N-oxid și 4R-hidroxi-N-oxid solifenacin).

### Eliminare

După administrarea unei doze unice a 10 mg solifenacin marcat cu  $^{14}\text{C}$ , aproximativ 70% din radioactivitate a fost identificată în urina și 23% în fecale după 26 zile. În urină, aproximativ 11% din radioactivitate este recuperată ca substanță activă nemodificată; aproximativ 18% ca metabolit *N*-oxid, 9% ca metabolit 4*R*-hidroxi-*N*-oxid și 8% ca metabolit 4*R*-hidroxi (metabolit activ).

### Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica este lineară în intervalul dozelor terapeutice.

### Categorii speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu se impune ajustarea dozei în funcție de vârstă. Studiile la vârstnici au arătat că expunerea la solifenacin exprimată ca ASC, după administrarea de succinat de solifenacin (5 mg și 10 mg o dată pe zi) a fost similară la persoane sănătoase în vârstă (vârsta 65 – 80 ani) și tinere (vârsta sub 55 ani). La vârstnici, rata medie a absorbției exprimată ca  $t_{\max}$  a fost ușor scăzută, iar timpul de înjumătățire plasmatică a fost cu aproximativ 20% mai mare. Aceste mici diferențe au fost considerate nesemnificative clinic.

#### *Copii și adolescenți (cu vârsta de 2 până la 18 ani):*

Farmacocinetica solifenacinului după ajustarea dozei în funcție de greutate la copiii și adolescenții cu vezică urinară hiperactivă (vârsta 5 ani și peste) și hiperactivitate neurogenică a detrusorului (vârsta 2 până la 18 ani) a fost similară cu cea observată la adulți, după ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală, cu un  $t_{\max}$  și  $t_{1/2}$  ușor mai scăzut; aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

#### *Sex*

Farmacocinetica solifenacinului nu este influențată de sex.

#### *Rasa*

Farmacocinetica solifenacinului nu este influențată de rasă.

#### *Insuficiență renală*

ASC și  $C_{\max}$  ale solifenacinului la pacienți cu insuficiență renală ușoară și moderată nu au fost semnificativ diferite de cele de la voluntari sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $\leq 30$  ml/min) expunerea la solifenacin a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control, cu creșterea  $C_{\max}$  cu aproximativ 30%, ASC cu mai mult de 100% și  $t_{1/2}$  cu mai mult de 60%. A fost observată o relație semnificativă statistic între clearance-ul creatininei și clearance-ul solifenacinului.

Nu au fost studiate proprietățile farmacocinetice la pacienții care urmează proceduri de hemodializă.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh 7 - 9),  $C_{\max}$  nu este modificată, ASC crește cu 60% și  $t_{1/2}$  se dublează. Nu au fost studiate proprietățile farmacocinetice ale solifenacinului la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, fertilitatea, dezvoltarea embriofetală, genotoxicitatea și potențialul carcinogenetic. În studiile la șoareci privind dezvoltarea pre- și postnatală, tratamentul cu solifenacin administrat femelei în timpul alăptării a determinat o rată de supraviețuire postpartum mai mică, cu scăderea în greutate a puilor și dezvoltarea fizică încetinită, la nivele clinice relevante. Mortalitatea crescută asociată dozei, fără prezența anterioară a semnelor clinice, a fost observată la puii de șoarece tratați din ziua 10 sau 21 după naștere cu doze care au determinat un efect farmacologic și în ambele grupuri mortalitatea a fost mai mare decât la șoarecii

adulți. La puii de șoarece tratați din ziua 10, expunerea plasmatică a fost mai mare decât la șoarecii adulți; începând cu ziua 21, expunerea sistemică a fost comparabilă cu șoarecii adulți. Implicațiile clinice de creștere a mortalității la puii de șoarece nu sunt cunoscute. Solifenacinul nu a prezentat niciun potențial de iritare oftalmică atunci când a fost testat la iepuri.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Potasiu polacrilin

Parahidroxibenzoat de metil (E 218)

Parahidroxibenzoat de propil (E 216)

Propilenglicol (E1520)

Simeticonă emulsie 30%; compusă din simeticonă, tristearat de polietilenglicol sorbitan (E436), metilceluloză (E461), stearat de polietilenglicol, gliceride, gumă de xantan (E415), acid benzoic (E 210), acid sorbic (E200), acid sulfuric (E513) și apă.

Carbomer

Xilitol (E967)

Acesulfam potasic (E950)

Aromă naturală de portocale; conține uleiuri esențiale de portocală, substanțe aromatizate naturale, etanol, propilenglicol (E1520), butilhidroxianisol (E 320) și apă

Hidroxid de sodiu

Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alimente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După prima deschidere a flaconului, suspensia orală poate fi păstrată timp de 28 de zile.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra seringă pentru administrare orală într-un loc curat și uscat și a se proteja de lumină și căldură.

Acest produs nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Vesicare suspensie orală 150 ml în flacon de culoare brun închis de tereftalat de polietilenă (PET) cu capac securizat pentru copii din polietilenă-polipropilenă de înaltă densitate, sistem etanș de închidere și sigiliu de plastic, ambalat într-o cutie. Dispozitivele pentru dozare și administrare sunt ambalate în cutie: seringă de 5 ml pentru administrare orală și adaptor pentru gâtul flaconului, care se montează prin apăsare.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

**Pentru măsurarea dozei corecte, seringa pentru administrare orală furnizată împreună cu Vesicare suspensie orală trebuie să fie utilizată împreună cu adaptorul.**

### Pregătirea pentru prima utilizare a flaconului de Vesicare suspensie orală

1. Spălați-vă cu grijă pe mâini.
2. Desfaceți cutia și scoateți flaconul, seringa și adaptorul.
3. Puneți flaconul pe o suprafață plană și scoateți capacul.
4. Apăsăți ferm adaptorul pe gâtul flaconului.
5. Asigurați-vă că partea de sus a adaptorului este așezată pe vârful gâtului flaconului.
6. Adaptorul trebuie să rămână pe gâtul flaconului până la sfârșitul perioadei de valabilitate de 28 de zile.
7. Puneți la loc capacul pe flacon.

### Înainte de fiecare administrare orală

1. Spălați-vă cu grijă pe mâini.
2. Agitați flaconul de Vesicare suspensie orală de cel puțin 20 de ori.
3. Îndepărtați capacul flaconului și asigurați-vă că adaptorul se află pe gâtul flaconului. Introduceți vârful seringii pentru administrare orală în deschiderea din centrul adaptorului pentru flacon până când se fixează ferm pe poziție.
4. Întoarceți cu grijă flaconul și seringa în poziție inversă, asigurându-vă că adaptorul rămâne în poziție.
5. Trageți încet pistonul seringii pentru a extrage cantitatea prescrisă de medic din flaconul menținut în poziție inversă.
6. Aruncați surplusul, în cazul în care a fost extrasă accidental o cantitate prea mare de medicament.
7. Asigurați-vă că în seringă nu există bule de aer. Dacă apare o bulă de aer, apăsați pistonul în sus, pentru a îndepărta posibila bulă.
8. Mențineți seringa în poziție și întoarceți flaconul în poziție verticală, asigurându-vă că pistonul seringii nu se mișcă. Îndepărtați cu grijă seringa din adaptor. Adaptorul trebuie să se mențină în poziție.
9. Confirmați că a fost măsurată doza corespunzătoare. Plasați seringa în gură și împingeți cu grijă pistonul în jos, pentru a administra pacientului medicația.
10. După administrarea întregii doze, închideți capacul flaconului.
11. Spălați seringa cu apă caldă. Lăsați-o să se usuce.

Notă: Dacă pacientul are nevoie de o doză > 5 ml, clătiți vârful seringii cu apă caldă înainte de reutilizare.

### Curățarea seringii pentru administrare orală

După utilizare, curățați seringa pentru administrare orală folosind doar apă caldă.

Seringa pentru administrare orală poate fi utilizată pe durata perioadei de valabilitate de 28 de zile după prima deschidere (vezi pct. 6.3).

### Eliminarea

Flaconul, seringa, adaptorul și orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Aruncați orice rest de medicament după 28 de zile de la deschiderea flaconului. Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13437/2020/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2023