

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vesicare 1 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Vesicare oraalisuspensiota sisältää 1 mg solifenasiinisukksinaattia vastaten 0,75 mg solifenasiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Bentsoehappo (E210) 0,015 mg/ml.

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218) 1,6 mg/ml.

Propyleeniglykoli (E1520) 20 mg/ml.

Propyyliparahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/ml.

Tämä lääke sisältää 48,4 mg alkoholia (etanolia) 10 ml enimmäisannoksessa. Etanoli on peräisin luontaisesta appelsiiniaromista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Valkoinen tai melkein valkoinen, vesipohjainen, homogeeninen, appelsiininmakuinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yliaktiivinen virtsarakko aikuisilla

Vesicare -oraalisuspensio on tarkoitettu pakkoinkontinenssin ja/tai tihentyneen virtsaamistarpeen ja virtsaamispakon oireenmukaiseen hoitoon. Näitä oireita voi esiintyä potilailla, joilla on yliaktiivisen virtsarakon (OAB) oireyhtymä.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Vesicare -oraalisuspensio on tarkoitettu 2–18-vuotiaiden pediatristen potilaiden detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden (NDO) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yliaktiivinen rakko

Aikuiset ja vanhukset:

Suositusannos on 5 mg (5 ml) solifenasiinisukksinaattia kerran päivässä. Annosta voidaan suurentaa tarvittaessa 10 mg:aan (10 ml) kerran päivässä.

Pediatriset potilaat

Vesicaren tehoa lasten ja nuorten yliaktiivisen rakon hoidossa ei ole varmistettu. Tuotetta ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten yliaktiivisen rakon hoitoon. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Pediatriset potilaat (ikä 2–18 vuotta)

Vesicare -oraalisuspension suositusannos määritellään potilaan painon mukaan. Hoito tulee aloittaa suositellulla aloitusannoksella. Sen jälkeen annosta voidaan nostaa matalimpaan tehokkaaseen annokseen. Suurinta annosta ei saa ylittää. Pitkäkestoisen hoidon aikana potilaat tulee arvioida hoidon jatkon ja mahdollisen annosmuutoksen kannalta vähintään kerran vuodessa tai tarpeen mukaan useammin. Potilaan painon mukainen annos löytyy alla olevasta taulukosta.

Paino (kg)	Aloitusannos (ml) § ¹	Suurin annos (ml) § ²
9–15	2	4
>15–30	3	5
>30–45	3	6
>45–60	4	8
>60	5	10

§ Vesicare-oraalisuspension pitoisuus on 1 mg/ml.

¹ vastaa aikuisilla vakaata tilaa 5 mg:n päiväannoksella

² vastaa aikuisilla vakaata tilaa 10 mg:n päiväannoksella

Vesicare-oraalisuspensio tulee ottaa kerran päivässä suun kautta.

Vesicare-oraalisuspensiota ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 30 ml/min). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), tulee hoitaa varoen, ja maksimiannos on 5 mg (5 ml) kerran päivässä aikuisilla tai aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), tulee hoitaa varoen, ja maksimiannos on 5 mg (5 ml) kerran päivässä aikuisilla tai aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 5.2)

Potentit CYP4503A4-estäjät

Vesicare-oraalisuspension enimmäisannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla tai aloitusannos lapsilla ja nuorilla annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisina annoksina muita potentteja CYP3A4-estäjiä, esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, itrakonatsoli (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Vesicare –oraalisuspensio otetaan suun kautta, jonka jälkeen juodaan lasillisen vettä. Lääkettä ei saa ottaa samaan aikaan ruuan ja/tai muun juoman kanssa. Samaan aikaan nautittu ruoka tai juoma saattaa aiheuttaa solifenasiinin vapautumisen suussa, mikä aiheuttaa kitkerää makua ja suun tunnottomuutta. Käytä Vesicare oraalisuspension mukana olevaa mittaruiskua ja sovitinta, jotta saat mitattua oikean annoksen (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliaktiivisen rakon hoitoon käytettäessä solifenasiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on virtsaumpi.

Yliaktiivisen rakon tai detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon käytettäessä solifenasiini on vasta-aiheinen

- Potilailla, joilla on vaikea gastrointestinaalinen sairaus (mukaan lukien toksinen megakoolon), myasthenia gravis tai ahdaskulmaglaukooma tai joilla näiden tilojen riski on kohonnut.
- Vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille yliherkille potilaille.
- Hemodialyysipotilailla (ks. kohta 5.2)
- Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilailla (ks. kohta 5.2)

- Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ja joita samanaikaisesti hoidetaan potentilla CYP3A4-estäjällä, esim. ketokonatsolilla (ks. kohta 4.5) ä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muut tihentyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydänvika tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen solifenasiinihoidon aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Solifenasiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on:

- kliinisesti merkitsevä virtsarakon ulosvirtauseste ilman puhdasta toistokatetrointia virtsaumpiriskin vuoksi
- gastrointestinaalinen obstruktiivinen häiriö
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- samanaikainen potentin CYP3A4-estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö, ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.2 ja 4.5)
- hiatushernia/gastroesofagiaalinen refluksi ja/tai esofagiittia mahdollisesti aiheuttavien tai pahentavien lääkevalmisteiden (kuten bifosfonaattien) samanaikainen käyttö
- autonominen neuropatia.

QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (*Torsades de pointes*) on raportoitu potilailla, joilla on tähän liittyviä riskitekijöitä, kuten aiemmin todettu pitkä QT -oireyhtymä sekä hypokalemia.

Joillakin solifenasiinia käyttäneillä potilailla on todettu angioedeemaa ja siihen liittyvää hengitysteiden ahtautumista. Jos angioedeemaa ilmenee, solifenasiinin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Joillakin solifenasiinia saaneilla potilailla on todettu anafylaktinen reaktio. Anafylaktisia reaktioita saavilla potilailla solifenasiinin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Solifenasiinin enimmäisteho voidaan todeta aikaisintaan 4 viikon kuluttua.

Vesicare-oraalisuspensio sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia ja propyyliiparahydroksibentsoaattia. Nämä saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (jotka saattavat olla viivästyneitä).

Vesicare-oraalisuspensio sisältää 48,4 mg alkoholia (etanolia) 10 ml enimmäisannoksessa. Etanolin määrä 10 ml:ssa Vesicare-oraalisuspensiota vastaa 1 ml olutta (4% w/v) tai vähemmän kuin 1 ml viiniä (10% w/v). Tämän lääkevalmisteen sisältämällä pienellä alkoholimäärällä ei ole havaittavia vaikutuksia.

Vesicare-oraalisuspensio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Vesicare-oraalisuspensio sisältää 0,015 mg bentsoehappoa per ml, joka vastaa 0,15 mg/10 ml.

Vesicare-oraalisuspensio sisältää 20 mg propyleeniglykolia per ml, vastaa 200 mg/10 ml.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

Muiden antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Solifenasiinihoidon lopettamisen jälkeen tulee pitää noin viikon tauko

ennen muun antikolinergisen hoidon aloittamista. Kolinergisten reseptoriagonistien samanaikainen käyttö saattaa heikentää solifenasiinin terapeuttista vaikutusta. Solifenasiini saattaa heikentää maha-suolikanavan motiliteettia stimuloivien lääkkeiden, kuten metoklopramidin ja sisapridin, vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina pitoisuuksina solifenasiini ei estä ihmisen maksan mikrosomaalisia entsyymejä, kuten CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4. Siksi on epätodennäköistä, että solifenasiini vaikuttaisi näiden CYP-entsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaan.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset solifenasiinin farmakokinetiikkaan

Solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta. Potentin CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin (200 mg/vrk) samanaikainen käyttö kaksinkertaisti solifenasiinin AUC-arvon. Annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia 400 mg/vrk solifenasiinin AUC-arvo kolminkertaistui. Siksi solifenasiinin enimmäisannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisin annoksin muita potentteja CYP3A4-estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, itraconatsoli) (ks. kohta 4.2).

Solifenasiinin ja potentin CYP3A4-estäjän samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Entsyymi-induktion vaikutuksia solifenasiinin farmakokinetiikkaan ja sen metaboliitteihin eikä myöskään suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien vaikutusta solifenasiinin käytön yhteydessä ole tutkittu. Koska solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta, farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien (esim. verapamiili, diltiatseemi) ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini) kanssa ovat mahdollisia.

Solifenasiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ehkäisytabletit

Solifenasiinin käytön yhteydessä solifenasiinin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyliestradioli/levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

Varfariini

Solifenasiini ei muuttanut R-varfariinin eikä S-varfariinin farmakokinetiikkaa eikä niiden vaikutusta protrombiiniaikaan.

Digoksiini

Solifenasiini ei vaikuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria haittavaikutuksia fertiiliteettiin, alkion/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Valmistetta tulee määrätä varoen raskaana oleville naisille.

Imetys

Solifenasiinin erittymisestä maitoon ihmisellä ei ole tietoa. Hiirillä solifenasiini ja/tai sen metaboliitit erittyivät maitoon ja aiheuttivat vastasyntyneille poikasille annoksesta riippuen kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3). Siksi solifenasiinin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Solifenasiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Eläimillä ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska solifenasiini voi muiden antikolinergisten aineiden tavoin aiheuttaa näön hämärtymistä ja harvoin uneliaisuutta ja väsymystä (ks. kohta 4.8), ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo haittavaikutusprofiilista

Solifenasiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi solifenasiini saattaa aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka ovat (yleensä) lieviä tai kohtalaisia. Antikolinergisten haittavaikutusten esiintymistiheys on annosriippuvainen.

Solifenasiinin- käytön yhteydessä useimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 11 %:lla potilaista, jotka saivat 5 mg kerran päivässä, 22 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg kerran päivässä, ja 4 %:lla potilaista, jotka saivat plaseboa. Suun kuivuminen oli yleensä lievää ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat solifenasiinia jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

Taulukkoyhteenvedo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100, < 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1000, < 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10000, < 1/1000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Virtsatieinfektio Kystiitti			
Immuunijärjestelmä						Anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Vähentynyt ruokahalu* Hyperkalemia*
Psyykkiset häiriöt					Hallusinaatiot* Sekavuus*	Delirium*
Hermosto			Uneliaisuus Makuhäiriöt	Heitehuimaus*, Päänsärky*		
Silmät		Näön hämärtyminen	Silmien kuivuminen			Glaukooma*
Sydän						<i>Torsades de pointes</i> * Pidentynyt QT-aika EKG:ssa* Eteisvärinä* Sydämentykytys* Takykardia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenän kuivuminen			Dysfonia*
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ummetus Pahoinvointi Ruoansulatushäiriöt Vatsakipu	Gastroesofageaalinen refluksitauti Kurkun kuivuminen	Paksusuolen obstruktio Ulosteen pakkautuminen peräsuoleen oksentelu*		Suolen tukkeuma* Vatsavaivat*
Maksa ja sappi						Maksan toimintahäiriö* Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset*

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100, < 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1000, < 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10000, < 1/1000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos			Ihon kuivuminen	Kutina* Ihottuma*	Monimuotoinen punavihoittuma* Urtikaria* Angioedeema*	Hilseilevä ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos						Lihashyökkös*
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsautumisvaikkeudet	Virtsautampi		Munuaistoiminnan heikkeneminen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys Perifeerinen turvotus			

* todettu markkinoille tulon jälkeen

Pediatriset potilaat

Solifenasiini -oraalisuspension turvallisuus on arvioitu kahdessa avoimessa tutkimuksessa 95 pediatrisella potilaalla (iältään 2–18 vuotta), joilla on detrusorin neuropaattinen yliaktiivisuus. Yleisiä haittavaikutuksia pediatrisilla potilailla, joilla on detrusorin neuropaattinen yliaktiivisuus ovat: ummetus, suun kuivuminen, uneliaisuus, virtsatieinfektio, positiivinen bakteerikoe ja pidentynyt QT-aika. Ummetus oli yleisempi siinä solifenasiini oraalisuspensiolla hoidettujen potilaiden ryhmässä, joka sai suurimman annoksen kuin siinä ryhmässä, joka sai aloitusannoksen.

Pediatrisilla potilailla, joilla on detrusorin neuropaattinen yliaktiivisuus, ei ole ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. Yleisin tutkimuksen keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli pidentynyt QT-aika.

Yleisesti lasten ja nuorten turvallisuusprofiili vastasi aikuisilla todettua turvallisuusprofiilia.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Solifenasiinin yliannostus saattaa aiheuttaa vakavia antikolinergisiä vaikutuksia. Suurin yksittäiselle potilaalle vahingossa annettu solifenasiiniannos oli 280 mg annettuna viiden tunnin aikana. Tästä aiheutui mielentilamuutoksia, jotka eivät vaatineet sairaalahoitoa.

Hoito

Solifenasiinin yliannostustapauksessa potilaalle on annettava lääkehiiltä. Vatsahuuhtelusta on hyötyä, jos se tehdään tunnin kuluessa, mutta potilasta ei tule oksennuttaa.

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, yliannostusoireita voidaan hoitaa seuraavasti:

- Vakmaat sentraaliset antikolinergiset vaikutukset, kuten hallusinaatiot tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan fysostigmiinilla tai karkabolilla.

- Kouristukset tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan bentsodiatsepiineilla.
- Hengitysvajaus: hoidetaan avustamalla hengitystä.
- Takykardia: hoidetaan beetasalpaajalla.
- Virtsaumpi: hoidetaan katetroimalla.
- Mydriaasi: hoidetaan pilokarpiinisilmätipoilla ja/tai siirtämällä potilas pimeään huoneeseen.

Kuten muidenkin muskariinireseptorien antagonistien kohdalla, yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaisiin, joilla QT-aika on pidentynyt (esim. hypokalemiaa ja bradykardiaa sairastavat ja QT-väliä pidentäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät) ja joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, Tihentyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD08.

Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonist.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M₃-alatyypin. Farmakologiset tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* osoittavat, että solifenasiini on muskariini-M₃-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiinin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonist, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aikuiset:

Vesicare-valmisteen käyttöä annostasolla 5 mg ja 10 mg tutkittiin useissa kaksoissokkoutetuissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa miehillä ja naisilla, joilla oli yliaktiivinen rakko.

Kuten alla olevasta taulukosta nähdään, sekä 5 mg että 10 mg annoksilla Vesicare-valmistetta saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa päätetapahtumissa plaseboon verrattuna. Valmisteen teho alkoi viikon sisällä hoidon aloittamisesta, ja stabilisoitui 12 viikon aikana. Avoimessa pitkäaikaistutkimuksessa osoitettiin, että valmisteen teho pysyi samana vähintään 12 kuukauden ajan. 12 viikon hoidon jälkeen oireet olivat hävinneet noin 50 %:lla potilaista, joilla oli ollut inkontinenssi ennen hoidon aloittamista, ja lisäksi 35 %:lla potilaista virtsaamistiheys väheni alle 8 virtsaamiskertaan päivässä. Yliaktiivisen rakon oireiden hoito myös vaikutti myönteisesti useisiin elämänlaadun mittareihin, kuten koettuun yleiseen terveydentilaan, inkontinenssin vaikutukseen, roolirajoitukseen, fyysisiin ja sosiaalisiin rajoituksiin, tunnetiloihin, oireiden vaikeusasteeseen, vaikeusasteiden mittareihin ja uneen/energisytyteen.

Tulokset (yhdistetyt tiedot) neljästä kontrolloidusta vaiheen 3 tutkimuksesta, joissa hoito kesti 12 viikkoa

	Plasebo	Vesicare 5 mg kerran päivässä	Vesicare 10 mg kerran päivässä	Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä
Virtsaamiskertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta	1,4	2,3	2,7	1,9
muutos (%) lähtötasosta	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
N	1138	552	1158	250

p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,004
Virtsapakkokertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	2,0 (32 %)	2,9 (49 %)	3,4 (55 %)	2,1 (39 %)
N	1124	548	1151	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,031
Inkontinenssikertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	1,1 (38 %)	1,5 (58 %)	1,8 (62 %)	1,1 (48 %)
N	781	314	778	157
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,009
Nokturiakertojen määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	0,4 (22 %)	0,6 (30 %)	0,6 (33 %)	0,5 (26 %)
N	1005	494	1035	232
p-arvo*		0,025	< 0,001	0,199
Virtsan määrä				
Keskimääräinen lähtötaso	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	9 ml (5 %)	32 ml (21 %)	43 ml (26 %)	24 ml (16 %)
N	1135	552	1156	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Käytettyjen siteiden määrä/24 h				
Keskimääräinen lähtötaso	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta muutos (%) lähtötasosta	0,8 (27 %)	1,3 (46 %)	1,3 (48 %)	1,0 (37 %)
n	238	236	242	250
p-arvo*		< 0,001	< 0,001	0,010

Huom.: Neljässä tutkimuksessa käytettiin Vesicare 10 mg:n annosta sekä plaseboa. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös Vesicare 5 mg:n annosta ja yhdessä tutkimuksessa annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti päivässä.

Kaikissa tutkimuksissa ei arvioitu kaikkia parametrejä ja hoitoryhmiä. Siksi esitetyissä potilasmäärissä voi olla eroja parametrien ja hoitoryhmien välillä.

* P-arvo plaseboon verrattuna

Pediatriset potilaat

Yliaktiivinen virtsarakko

Lapset ja nuoret (5-vuotiaat ja sitä vanhemmat):

Vesicare-oraalisuspensiohoitoa tutkittiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. 12-viikkoiseen kaksois-sokkoutettuun, satunnaistettuun, plasebokontrolloituun kliiniseen tutkimukseen (905-CL-076) osallistui 189 pediatrista potilasta, joilla oli yliaktiivinen virtsarakko (73 iältään 5–11-vuotiasta lasta ja 22 iältään 12–17-vuotiasta nuorta, jotka saivat solifenasiinihoitoa). Tämän jälkeen seurasi 40 viikkoa kestänyt pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (905-CL-077), johon osallistui 148 pediatrista potilasta (119 lasta ja 29 nuorta saivat solifenasiinihoitoa). Molemmissa tutkimuksissa suurin osa potilaista sai painon perusteella asteittain titratun, aikuisten 10 mg:n annosta vastaavan määrän.

905-CL-076-tutkimuksessa, Vesicare-oraalisuspensio ei tilastollisesti merkitsevästi parantanut ensisijaista päätetapahtumaa eli keskimääräistä virtsamäärää virtsaamiskertaa kohden verrattuna koko populaation käyttämään plaseboon.

Lapsilla (5–11-vuotiailla) havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero tässä ensisijaisessa päätetapahtumassa. Tilastollisesti merkitsevää parannusta ei havaittu toissijaisissa päätetapahtumissa eli virtsaamistiheydessä, päivittäisessä inkontinenssikertojen määrässä ja viikoittaisessa kuivien päivien määrässä.

Pitkäaikaisessa avoimessa jatkotutkimuksessa ei raportoitu odottamattomia tai uusia haittatapahtumia. Pitkäaikaisessa altistuksessa pediatrien potilaiden solifenasiini-turvallisuusprofiili vastasi aikuisten turvallisuusprofiilia.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Lapset ja nuoret (iältään 6 kk–18 vuotta):

Vesicare-oraalisuspensiota tutkittiin kahdessa 52-viikkoisessa, avoimessa, lähtötasokontrolloidussa, annostitratussa tutkimuksessa detrusorin neurogeenisesta yliaktiivisuuden hoidosta pediatrialla potilailla ikävälillä 6 kuukaudesta 18 vuoteen (tutkimukset 905-CL-074 ja 905-CL-047).

Tutkimuksessa 905-CL-074, yhteensä 4 6 kk–2-vuotiasta ja 19 2–5-vuotiasta potilasta sai Vesicare-oraalisuspensiohoitoa, ja tutkimuksessa 905-CL-047 yhteensä 76 5–18-vuotiasta potilasta sai Vesicare-oraalisuspensiohoitoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli maksimaalisen kystometrisen kapasiteetin (MCC) muutos lähtöarvoon verrattuna 24 viikon Vesicare-oraalisuspensiohoidon jälkeen. Vesicare-oraalisuspensiolla hoidettujen lasten maksimaalinen kystometrinen kapasiteetti kasvoi tilastollisesti merkittävästi verrattuna lähtöarvoon 24 viikon hoidon jälkeen. Havaittujen muutosten suuruus ensi- ja toissijaisissa päätetapahtumissa Vesicare-oraalisuspension kliinisissä tutkimuksissa lapsilla (5–12-vuotiaat) ja nuorilla (12–18-vuotiaat) oli verrattavissa toisiinsa. Vesicare-oraalisuspension kliinisten tutkimusten tulokset pediatrialla potilailla ensisijaisen päätetapahtuman osalta raportoidaan alla olevassa taulukossa. Hoidon tulokset säilyivät 52 viikkoa.

Muutos lähtötasosta viikkoon 24 verrattuna Vesicare-oraalisuspensiolla

Parametri	Ikä 6 kk – 5 vuotta keskiarvo (SD, n)	Ikä 5–18 vuotta keskiarvo (SD, n)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Maks.kystometrisen kapasiteetti (ml)		
lähtötaso	92,3 (38,2, 21)	223,7 (132,9, 55)
viikko 24	129,4 (40,2, 21)	279,1 (126,8, 49)
muutos lähtötasosta	37,0 (35,9, 21) P = < 0,001 95% CI: 20,7, 53,4	57,2 (107,7, 49) P = < 0,001 95% CI: 26,3, 88,1

Toissijaiset urodynaamiset mittaukset osoittivat myös paranemista lähtötasosta 24 viikkoon verrattuna molemmilla ikäryhmillä. 6 kk – 5-vuotiailla rakon komplianssi kasvoi (keskimääräinen muutos: 5,1 ml/cmH₂O; SD: 6,82; 95% CI: 2,0, 8,2) ja yliaktiivisten > 15 cmH₂O supistusten määrä laski (keskimääräinen muutos: -7,0; SD: 8,6; 95% CI: -11,0, -3,1) ja rakon tilavuus ensimmäiseen detrusorin > 15 cmH₂O supistukseen ilmaistuna %:na odotetusta rakkotilavuudesta, parani (lähtötason keskiarvo: 38,00%; viikon 24 keskiarvo 99,89%). 5–18-vuotiailla potilailla rakon komplianssi kasvoi (keskimääräinen muutos: 9,1 ml/cmH₂O; SD: 28,6; 95% CI: 1,0, 17,2), yliaktiivisten > 15 cmH₂O supistusten määrä laski (keskimääräinen muutos: -2,3; SD: 5,1; 95% CI: -3,7, -0,8) ja rakon tilavuus ensimmäiseen detrusorin > 15 cmH₂O supistukseen, ilmaistuna %:na odotetusta rakkotilavuudesta, parani (lähtötason keskiarvo: 28,25%; viikon 24 keskiarvo 58,28%).

Lisäksi päiväkirjapohjaiset mittaukset osoittivat parannuksia lähtötasosta viikkoon 24 verrattuna molemmissa ryhmissä. 6 kk–5-vuotiaiden keskimääräinen katetroitu maksimimäärä päivässä kasvoi (keskimääräinen muutos: 40,3 ml; SD: 50,0; 95% CI: 16,2, 64,4) ja toistokatetrointien välisten ajanjaksojen, joissa oli inkontinenssiepisodeja, määrä 24 tunnin aikana laski (keskimääräinen muutos: -1,60; SD: 2,04; 95% CI: -2,18, -1,03).

Lapset ja nuoret sietivät Vesicare -oraalisuspensiohoitoa hyvin kaikilla annostasoilla. Uusia turvallisuusriskejä ei todettu verrattuna solifenasiinin tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole olemassa lasten ja nuorten detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidosta yli vuoden ajan.

Kliiniset tiedot alle 2-vuotiaiden pediatrien potilaiden detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidosta ovat riittämättömiä. Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidosta alle 6 kk:n ikäisillä potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Solifenasiinin oton jälkeen aikuisilla solifenasiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{\max}) saavutetaan 4–12 tunnissa. T_{\max} ei riipu annoksesta. C_{\max} ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen, kun annos on 5–40 mg. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Ruuan nauttiminen ei vaikuta solifenasiinin C_{\max} -arvoon eikä AUC-arvoon.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen solifenasiinin ilmeinen jakaantumistilavuus on noin 600 l. Solifenasiini sitoutuu suuressa määrin (noin 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Solifenasiini metaboloituu pääasiassa maksassa erityisesti sytokromi P4503A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta. On myös vaihtoehtoisia metaboliareittejä, jotka saattavat osallistua solifenasiinin metaboliaan. Solifenasiinin systeeminen puhdistuma on noin 9,5 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika 45–68 tuntia. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen plasmassa on todettu solifenasiinin lisäksi yksi farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (4R-hydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (N-glukuronidi-, N-oksidi- ja 4R-hydroksi-N-oksidi metaboliitit).

Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 10 mg ^{14}C -merkittyä solifenasiinia, noin 70 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 23 % ulosteesta 26 vuorokauden aikana. Noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa, 18 % N-oksidi metaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidi metaboliittina ja 8 % 4R-hydroksimetaboliittina (aktiivinen metaboliitti).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokineetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. Vanhuksilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus solifenasiinille (AUC-arvo) solifenasiinisukinaatin annon jälkeen (5 mg ja 10 mg kerran päivässä) oli samankaltainen terveillä vanhuksilla (65–80-vuotiailla) ja terveillä nuoremmilla potilailla (alle 55-vuotiailla). Keskimääräinen imeytymisnopeus (t_{\max}) oli vanhuksilla hieman hitaampi ja terminaalinen puoliintumisaika noin 20 % pidempi. Näiden vähäisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä.

Lapset ja nuoret (2–18-vuotiaat):

Kun solifenasiinia annosteltiin painon perusteella lapsille ja nuorille, joilla on yliaktiivinen virtsarakko (5-vuotiaat ja sitä vanhemmat) ja detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus (2–18-vuotiaat), solifenasiinin farmakokineetiikka oli samanlainen kuin aikuisilla painoon suhteutettuna, joskin t_{\max} ja $t_{1/2}$ olivat hieman lyhempiä; näitä eroja ei pidetty kliinisesti merkitsevinä.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta solifenasiinin farmakokineetiikkaan.

Rotu

Rotu ei vaikuta solifenasiinin farmakokineetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Solifenasiinin AUC-arvo ja C_{\max} eivät olleet merkitsevästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinialtistus oli merkitsevästi suurempi kuin verrokeilla (C_{\max} noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja $t_{1/2}$ yli 60 % suurempi). Kreatiniinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä suhde. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysihoidon saavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), C_{\max} ei muutu, AUC-arvo suurenee 60 %:lla ja $t_{1/2}$ kaksinkertaistuu. Solifenasiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista, fertiiliteettiä sekä alkion/sikiön kehitystä koskevista tutkimuksista sekä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittämissä tutkimuksissa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi – annoksesta riippuen – eloonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä merkitsevästi.

Annoksesta riippuvaa lisääntyneitä kuolleisuutta – ilman edeltäviä kliinisiä merkkejä – todettiin nuorilla hiirillä, joita hoidettiin 10. tai 21. päivästä syntymän jälkeen käyttäen annoksia, joilla saavutettiin farmakologinen teho. Molemmista ryhmistä kuolleisuus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Nuorilla hiirillä, joita hoidettiin postnataalisesti 10. päivästä alkaen, plasman lääkeainealtistus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Päivästä 21 lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin aikuisilla hiirillä. Nuorten hiirten lisääntyneen kuolleisuuden aiheuttamia kliinisiä seuraamuksia ei tunneta. Vesicare oraalisuspension ei todettu aiheuttavan silmien ärsytystä kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polakriliinikalium

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)

Propyleeniglykoli (E1520)

Simetikoniemulsio 30 %; sisältää simetikonin, polyoksietyleenisorbitaanitristearaattia (E436), metyyliiselluloosaa (E461), polyetyleeniglykolistearaattia, glyseridejä, ksantaanikumia (E415), bentsoehappoa (E210), sorbiinihappoa (E200), rikkihappoa (E513) ja vettä.

Karbomeeri

Ksylitoli (E967)

Asesulfaamikalium (E950)

Luontainen appelsiiniaromi; sisältää appelsiinin eteerisiä öljyjä, luontaisia aromiaineita, etanolia, propyleeniglykolia (E1520), butyylihydroksianisolia (E320) ja vettä

Natriumhydroksidi

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai ruuan kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen oraalisuspensio säilyy 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä mittaruisku puhtaissa ja kuivissa olosuhteissa ja suojaa auringonvalolta sekä kuumuudelta.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

150 ml Vesicare -oraalisuspensio on tummanruskeassa polyeteenireftalaatti (PET) pullossa, jossa on lapsiturvallinen HDPE/polypropeenikorkki, jossa paperi/vinyylivuoraus. Pakattu kartonkipakkaukseen. Annostus- ja antolaitteet on pakattu kartonkipakkaukseen: 5 ml mittaruisku ja pullon kaulaan asetettava puristettava sovitin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Vesicare-oraalisuspension mukana tulevaa mittaruiskua on käyte ttävä sovittimen kanssa oikean annoksen mittaamiseksi.

Vesicare oraalisuspensio pullon valmistelu ensimmäistä käyttöä varten

1. Pese kätesi huolellisesti.
2. Avaa pakkaus ja ota esiin pullo, ruisku ja sovitin.
3. Aseta pullo tasaiselle pinnalle ja avaa korkki.
4. Paina sovitin tukevasti pullon kaulaan.
5. Varmista, että sovittimen yläosa on samassa tasossa pullon kaulan yläosan kanssa.
6. Sovittimen tulee antaa olla kiinnitettynä pullon kaulaan 28 päivän ajan säilyvyysajan loppuun asti.
7. Kiinnitä pullon korkki takaisin.

Ennen jokaista suunkautta tapahtuvaa annostelua

1. Pese kätesi huolellisesti.
2. Ravista Vesicare oraalisuspensio pulloa vähintään 20 kertaa.
3. Avaa pullon korkki ja varmista, että sovitin on kiinnitettynä pullon kaulaosaan. Kiinnitä mittaruiskun kärki sovittimen keskiaukkoon, kunnes se on tiukasti paikallaan.
4. Käännä pullo ja ruisku varovasti ylösalaisin varmistaen, että sovitin pysyy paikallaan.
5. Vedä ruiskun mäntää hitaasti ulospäin vetääksesi ruiskuun lääkärisi määräämän annoksen ylösalaisin olevasta pullost.
6. Hävitä ylimäärä, jos liikaa lääkettä on vahingossa vedetty ruiskuun.
7. Varmista, että ruiskussa ei ole ilmakuplia. Jos ilmakuplia on, poista mahdolliset ilmakuplat työntämällä mäntää ylöspäin.
8. Jätä ruisku paikoilleen ja käännä pullo pystyasentoon ja varmista, että ruiskun mäntä ei liiku. Irrota ruisku varovasti sovittimesta. Sovittimen tulisi pysyä paikallaan.
9. Varmista, että oikea annos on mitattu. Aseta ruisku suuhun ja työnnä mäntää varovasti alaspäin lääkkeen antamiseksi potilaalle.
10. Annostelun päätyttyä; sulje pullo korkilla.
11. Pese ruisku lämpimällä vedellä. Anna kuivua.

Huomaa: Jos potilas tarvitsee > 5 ml:n annoksen, huuhtelee ruiskun kärki lämpimällä vedellä ennen uudelleenkäyttöä.

Mittaruiskun puhdistaminen

Puhdista mittaruisku käytön jälkeen vain lämpimällä vedellä.

Mittaruiskua voidaan käyttää pullon avaamisen jälkeen koko 28 vuorokauden säilyvyysajan (ks. kappale 6.3).

Hävittäminen

Pullo, ruisku, sovitin ja käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Hävitä mahdollinen 28 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta jäljellä oleva lääke. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32848

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2015/01.07.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vesicare 1 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vesicare oral suspension innehåller 1 mg/ml solifenacinsuccinat vilket motsvarar 0,75 mg/ml solifenacin.

Hjälpämnen med känd effekt

Bensoesyra (E210) 0,015 mg/ml.

Metylparahydroxibensoat (E218) 1,6 mg/ml.

Propylenglykol (E1520) 20 mg/ml.

Propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller 48,4 mg alkohol (etanol) per maximal dos av 10 ml. Etanolen kommer från den naturliga apelsinsmaken.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

En vit till benvit vattenhaltig, homogen suspension med apelsinsmak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Överaktiv blåsa hos vuxna

Vesicare oral suspension är indicerad för symptomatisk behandling av trängningsinkontinens (urge-inkontinens) och/eller ökad urineringsfrekvens och urinträngningar som kan förekomma hos patienter med överaktiv blåsa (OAB).

Neurogen detrusoröveraktivitet

Vesicare oral suspension är indicerad för behandling av neurogen detrusoröveraktivitet (NDO) hos pediatrika patienter i åldern 2 till 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Överaktiv blåsa

Vuxna, inklusive äldre:

Rekommenderad dos är 5 mg (5 ml) en gång dagligen. Dosen kan vid behov ökas till 10 mg (10 ml) en gång dagligen.

Pediatrik population

Effekt för Vesicare hos barn och ungdomar med överaktiv blåsa har inte fastställts. Därför ska Vesicare inte användas för behandling av överaktiv blåsa hos barn och ungdomar under 18 års ålder. Aktuella tillgängliga uppgifter anges i avsnitt 5.1 och 5.2.

Neurogen detrusoröveraktivitet

Pediatrik population (2 till 18 år)

Rekommenderad dos av Vesicare oral suspension fastställs baserad på patientens vikt. Behandling bör påbörjas med den rekommenderade startdosen. Därefter kan dosen ökas till den lägsta effektiva dosen. Den maximala dosen får inte överskridas. Vid långvarig behandling ska patienter regelbundet utvärderas avseende fortsatt behandling och potentiell dosjustering minst en gång per år eller oftare om tillämpligt. Doser enligt patientens kroppsvikt anges i tabellen nedan.

Viktintervall (kg)	Startdos (ml) § ¹	Maximal dos (ml) § ²
9 till 15	2	4
> 15 till 30	3	5
> 30 till 45	3	6
> 45 till 60	4	8
> 60	5	10

§ Formuleringen av Vesicare oral suspension har en koncentration på 1 mg/ml.

¹ Motsvarar exponering vid steady-state efter en 5 mg daglig dos hos vuxna.

² Motsvarar exponering vid steady-state efter en 10 mg daglig dos hos vuxna.

Vesicare oral suspension ska tas oralt en gång dagligen.

Vesicare oral suspension ska inte användas för barn yngre än 2 år.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) ska behandlas med försiktighet och dosen får inte överskrida 5 mg (5 ml) en gång dagligen (vuxna) och inte överskrida startdosen (barn och ungdomar) (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9) ska behandlas med försiktighet och ges endast 5 mg (5 ml) en gång dagligen (vuxna) och inte överskrida startdosen (barn och ungdomar) (se avsnitt 5.2).

Kraftiga hämmare av cytokrom P450 3A4

Maximal dos av Vesicare oral suspension bör begränsas till 5 mg (5 ml) (vuxna) och inte överskrida startdosen (barn och ungdomar) vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga hämmare av CYP3A4, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

Vesicare oral suspension ska tas oralt följt av ett glas vatten. Den bör inte tas tillsammans med mat och/eller annan dryck. Intag med mat och/eller dryck kan leda till att solifenacin frisätts i munnen och ge en bitter smak och domningskänsla i munnen.

Använd spruta för oralt bruk och flaskadapter som medföljer Vesicare oral suspension för att mäta upp rätt dos (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Solifenacin är kontraindicerat för patienter med urinretention vid användning för behandling av överaktiv blåsa.

Solifenacin är kontraindicerat vid användning för behandling av överaktiv blåsa eller neurogen detrusoröveraktivitet för:

- patienter med allvarlig gastrointestinal sjukdom (inklusive toxisk megakolon), myastenia gravis eller med glaukom med trång kammarvinkel och för patienter med ökad risk för dessa tillstånd
- patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- patienter som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2)
- patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)
- patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion och som behandlas med en kraftig hämmare av CYP3A4, t.ex. ketokonazol (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Andra orsaker till frekvent urinering (hjärtsvikt eller njursjukdom) ska uteslutas innan behandling påbörjas med solifenacin. Om urinvägsinfektion förekommer ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Solifenacin ska användas med försiktighet till patienter med:

- kliniskt betydelsefull blåsobstruktion vid frånvaro av ren intermitterent kateterisering på grund av risk för urinretention
- gastrointestinala obstruktiva tillstånd
- risk för nedsatt gastrointestinal motilitet
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 30 ml/min). Dosen bör inte överskrida 5 mg (5 ml) för vuxna och inte överskrida startdosen för barn och ungdomar för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9). Dosen bör inte överskrida 5 mg (5 ml) för vuxna och inte överskrida startdosen för barn och ungdomar för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- samtidig behandling med en kraftig hämmare av CYP3A4, t.ex. ketokonazol. Dosen bör inte överskrida 5 mg (5 ml) för vuxna och inte överskrida startdosen för barn och ungdomar för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.5)
- hiatus hernia/gastroesofagal reflux och/eller patienter som samtidigt tar läkemedel som kan orsaka eller förvärra esofagit (exempelvis bisfosfonater)
- autonom neuropati.

QT-förlängning och *Torsades de pointes* har observerats hos patienter med förekommande riskfaktorer såsom redan befintligt långt QT-syndrom och hypokalemi.

Angioödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos patienter som behandlas med solifenacin. Om angioödem skulle uppkomma, bör solifenacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

Anafylaktisk reaktion har rapporterats hos några patienter som behandlas med solifenacin. Hos patienter som utvecklar anafylaktiska reaktioner ska solifenacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

Full effekt av solifenacin kan avgöras tidigast efter 4 veckors behandling.

Vesicare oral suspension innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat. Detta kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd).

Vesicare oral suspension innehåller 48,4 mg alkohol (etanol) per maximal dos av 10 ml. Mängden etanol i 10 ml Vesicare oral suspension motsvarar 1 ml starköl (4 % w/v) eller mindre än 1 ml vin (10 % w/v). Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Vesicare oral suspension innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, det vill säga är näst intill "natriumfri".

Vesicare oral suspension innehåller 0,015 mg bensoesyra per ml, vilket motsvarar 0,15 mg / 10 ml.

Vesicare oral suspension innehåller 20 mg propylenglykol per ml, vilket motsvarar 200 mg / 10 ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakologiska interaktioner

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antikolinerga egenskaper kan resultera i en ökning av terapeutisk effekt och fler biverkningar. Det ska gå ca en vecka efter det att solifenacin behandlingen avslutats innan en annan antikolinerg behandling påbörjas. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan försvagas vid samtidig administrering av kolinerga receptoragonister.

Solifenacin kan reducera effekten av läkemedel som stimulerar den gastrointestinala motiliteten, t.ex. metoklopramid och cisaprid.

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro-studier har visat att terapeutiska koncentrationer av solifenacin inte hämmar CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 härledda från humana levermikrosomer. Det är därför osannolikt att solifenacin påverkar clearance för läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymmer.

Andra läkemedels effekter på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), som är en kraftig hämmare av CYP3A4, resulterade i en fördubbling av solifenacins AUC, medan ketokonazol med en dos på 400 mg/dag resulterade i en tredubbel ökning. Därför ska maximal dos av solifenacin begränsas till 5 mg (5 ml) för vuxna och startdosen för barn och ungdomar vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol) (se avsnitt 4.2).

Samtidig behandling med solifenacin och en kraftig hämmare av CYP3A4 är kontraindicerad till patienter med svår njurinsufficiens eller måttlig leverinsufficiens.

Effekterna av enzyminduktion på farmakokinetiken av solifenacin och dess metaboliter har inte studerats, inte heller effekten på solifenacin av CYP3A4-substrat med högre affinitet. Eftersom solifenacin metaboliseras av CYP3A4 är farmakokinetiska interaktioner möjliga med andra CYP3A4-substrat med högre affinitet (t.ex. verapamil, diltiazem) och CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

Solifenacins effekt på andra läkemedels farmakokinetik

Perorala antikonceptionsmedel

Intag av solifenacin har inte påvisat någon farmakokinetisk interaktion mellan solifenacin och perorala antikonceptionsmedel av kombinationstyp (etinylostradiol/levonorgestrel).

Warfarin

Intag av solifenacin ändrade inte *R*-warfarins och *S*-warfarins farmakokinetik eller deras effekt på protrombintiden.

Digoxin

Intag av solifenacin visade inte någon effekt på digoxins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från kvinnor som blivit gravida under tiden de tagit solifenacin. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter på fertilitet, embryo- eller fosterutveckling eller förlossning (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det finns inga tillgängliga data beträffande utsöndring av solifenacin i modersmjölk hos människor. Hos möss utsöndrades solifenacin och/eller dess metaboliter i mjölken och orsakade en dosberoende lägre viktökning än normalt hos nyfödda möss (se avsnitt 5.3). Solifenacin bör därför undvikas vid amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data beträffande solifenacins effekt på fertilitet. Inga effekter på fertilitet observerades hos djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Solifenacin kan liksom övriga antikolinergika, ge upphov till dimsyn och, mindre vanligt, till somnolens och trötthet (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Förmågan att köra bil och använda maskiner kan därför påverkas negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Till följd av den farmakologiska effekten av solifenacin kan solifenacin ge upphov till antikolinerga biverkningar, (vanligtvis) av lätt eller måttlig grad. Frekvensen av antikolinerga biverkningar är dosrelaterad.

Den vanligaste rapporterade biverkningen är muntorrhet som förekom hos 11 % av patienterna behandlade med 5 mg solifenacin en gång dagligen, hos 22 % av patienterna behandlade med 10 mg en gång dagligen och hos 4 % av patienterna behandlade med placebo. Graden av muntorrhet var vanligtvis mild och ledde endast i undantagsfall till att behandlingen avbröts. Generellt var compliance mycket hög (ca 99 %) och ca 90 % av patienterna genomförde hela perioden på 12 veckor.

Tabell över biverkningar

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Cystit			
Immunsystemet						Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition						Nedsatt aptit* Hyperkalemi
Psykiska störningar					Hallucinationer* Förvirringstillstånd*	Delirium*
Centrala och perifera nervsystemet			Somnolens Ändrad smakuppfattning	Yrsel* Huvudvärk*		
Ögon		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*
Hjärtat						Torsades de pointes* EKG QT-förlängning* Förmaksflimmer* Palpitationer* Takykardi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Nasal torrhet			Dysfoni*

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarm-kanalen	Muntorrhet	Obstipation Illamående Dyspepsi Buksmärta	Gastroesofageal reflux Torr hals	Kolon obstruktion Fekal inklämning (trög mage och hård avföring) Kräkningar*		Ileus* Magbesvär*
Lever och gallvägar						Lever sjukdom* Onormala leverfunktionsprover*
Hud och subkutan vävnad			Torr hud	Pruritus* Hudutslag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliativ dermatit*
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Muskelsvaghet*
Njurar och urinvägar			Miktions-svårigheter	Urinretention		Nedsatt njurfunktion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet Perifert ödem			

* Reaktionen har observerats efter marknadsintroduktion.

Pediatrik population

Solifenacin oral suspension har utvärderats för säkerhet hos 95 pediatrika patienter i åldern 2 år till yngre än 18 år med neurogen detrusoröveraktivitet i två öppna prövningar. Vanliga biverkningar som observerades i den pediatrika populationen med NDO omfattar: förstoppning, muntorrhet, buksmärta, somnolens, urinvägsinfektion, positivt bakterieprov och förlängt QT-intervall. Förekomsten av förstoppning hos patienter som behandlades med solifenacin oral suspension var högre i gruppen som fick maximal dos jämfört med gruppen som fick startdosen.

Inga allvarliga biverkningar rapporterades hos pediatrika patienter med NDO. Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrutet deltagande i studien var förlängning av QT-intervall.

Totalt sett liknade säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar den observerade hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser med solifenacin kan ge allvarliga antikolinerga effekter. Den högsta dos solifenacin som givits till en enskild patient är 280 mg under en femtimmarsperiod. Detta gav förändrad mental status som dock inte krävde sjukhusinläggning.

Behandling

I fall av överdoser med solifenacin ska patienten behandlas med aktivt kol. Ventrikelsköljning är tillämplig om den görs inom 1 timme, men kräkning bör inte framkallas.

Liksom med övriga antikolinerga medel kan symtom behandlas på följande sätt:

- Allvarlig central antikolinerg verkan som hallucinationer eller uttalad excitation behandlas med fysostigmin eller karbakol.
- Kramper eller uttalad excitation behandlas med benzodiazepiner.
- Respirationsinsufficiens behandlas med konstgjord andning.
- Takykardi behandlas med betablockerare.
- Urinretention behandlas med kateterisering.
- Mydriasis behandlas med pilokarpin ögondroppar och/eller placering av patienten i ett mörkt rum.

Liksom med övriga antimuskariner ska vid överdoser speciell uppmärksamhet ägnas åt patienter med känd risk för QT-förlängning (dvs. hypokalcemi, bradykardi och samtidig administration av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet) och åt patienter med relevanta redan existerande hjärtsjukdomar (dvs. myokardisemi, arytmier, kronisk hjärtinsufficiens).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: urologiska medel, läkemedel för ökad urineringsfrekvens och inkontinens, ATC-kod: G04BD08.

Verkningsmekanism

Solifenacin är en kompetitiv specifik kolinerg receptorantagonist.

Urinblåsan är innerverad av parasympatiska kolinerga nerver. Acetylkolin drar samman den glatta detrusormuskulaturen genom att binda till muskariner receptorer, framförallt till M₃-subtypen.

Farmakologiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att solifenacin är en kompetitiv hämmare av muskariner receptorer av M₃-subtyp. Dessutom har solifenacin visat sig vara en specifik antagonist för muskariner receptorer genom att visa låg eller ingen affinitet för olika andra testade receptorer och jonkanaler.

Farmakodynamisk effekt

Vuxna:

Behandling med Vesicare 5 mg och 10 mg en gång dagligen har undersökts i flera dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier hos kvinnor och män med överaktiv blåsa.

Som visas i nedanstående tabell ger både doser på 5 mg och 10 mg Vesicare statistiskt signifikanta förbättringar av primära och sekundära resultatmått jämfört med placebo. Effekten ses inom en veckas behandling och stabiliseras under de följande 12 veckorna. En öppen långtidsstudie visar att effekten kvarstår under minst 12 månaders behandling. Efter 12 veckors behandling var ca 50 % av de patienter som före behandlingen led av inkontinens fria från inkontinensepisoder och 35 % av patienterna uppnådde en urineringsfrekvens på mindre än 8 urineringar/dag. Behandling av symtomen vid överaktiv blåsa förbättrade även olika mått på livskvalitet (allmän hälsouppfattning, inverkan av inkontinens, fysiska, sociala, och känslomässiga begränsningar, symtomens svårighetsgrad, sömn/energi).

Resultat (poolade data) från 4 kontrollerade fas 3 studier med 12 veckors behandlingsduration

	Placebo	Vesicare 5 mg en gång dagligen	Vesicare 10 mg en gång dagligen	Tolterodin 2 mg två gångar dagligen
Antal urineringar/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% ändring från baseline	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,004
Antal urge-episoder/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Genomsnittlig reduktion från baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
% ändring från baseline	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,031
Antal inkontinensepisoder/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
% ändring från baseline	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-värde*		<0,001	<0,001	0,009
Antal episoder av nocturi/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
% ändring från baseline	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-värde*		0,025	<0,001	0,199
Uttömningsmängd/urinerings				
Genomsnittlig vid baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Genomsnittlig ökning från baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% ändring från baseline	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-värde*		<0,001	<0,001	<0,001
Antal bindor/24 timmar				
Genomsnittlig vid baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
% ändring från baseline	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,010

Observera: I 4 av de utvalda studierna användes Vesicare 10 mg och placebo. I 2 av de 4 studierna användes även Vesicare 5 mg och en av studierna inkluderade tolterodin 2 mg två gånger dagligen. Alla parametrar och behandlingsgrupper har inte värderats för de enskilda studierna. Därför kan antalet patienter avvika per parameter och behandlingsgrupp.

* p-värde för den parvisa jämförelsen med placebo.

Pediatrik population

Överaktiv blåsa

Barn och ungdomar (5 år och äldre):

Behandling med Vesicare oral suspension studerades i två kliniska studier. En 12-veckors dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie (905-CL-076) genomfördes på 189 pediatrika patienter med OAB (73 barn i åldrarna 5 till 11 år och 22 ungdomar i åldern 12 till 17 år behandlades med solifenacin).

Detta följdes av en 40-veckors långtids-, öppen förlängningsstudie (905-CL-077) hos 148 pediatrika patienter (119 barn och 29 ungdomar behandlades med solifenacin). I bägge studierna blev majoriteten av patienterna upptriterade till en viktbaserad motsvarighet av 10 mg hos vuxna.

För Vesicare oral suspension, visades i studie 905-CL-076 ingen statistiskt signifikant förbättring i det primära effektmåttet av genomsnittlig volym per miktions jämfört med placebo i den totala populationen. Hos barn (i åldrarna 5 till 11 år) observerades en statistiskt signifikant skillnad i detta primära effektmått. Ingen statistiskt signifikant förbättring observerades i de sekundära effektmåtten för miktionsfrekvens, antal inkontinensepisoder per dag och antal torra dagar per vecka. Inga oväntade eller icke listade biverkningar rapporterades under hela det testade doseringsintervallet.

I den öppna förlängningsstudien, rapporterades inga oväntade eller icke listade biverkningar. Säkerhetsprofilen för solifenacin hos pediatrika patienter under långtidsexponering var jämförbar med den observerade hos vuxna.

Neurogen detrusoröveraktivitet

Barn och ungdomar (6 månader till yngre än 18 år):

Vesicare oral suspension utvärderades i två 52-veckors öppna, baslinjekontrollerade och sekventiella dositeringsstudier för behandling av neurogen detrusoröveraktivitet (NDO) hos pediatrika patienter i åldern 6 månader till yngre än 18 år (studierna 905-CL-074 och 905-CL-047).

I studien 905-CL-074 fick totalt 4 patienter i åldern 6 månader till yngre än 2 år och 19 patienter i åldern 2 år till yngre än 5 år behandling med Vesicare oral suspension, medan totalt 76 patienter i åldern 5 år till yngre än 18 år fick behandling med Vesicare oral suspension i studien 905-CL-047.

I båda studierna var det primära effektmåttet förändringen från baslinjen i maximal cystometrisk kapacitet (MCC) efter 24 veckors behandling med Vesicare oral suspension. Barn som behandlades med Vesicare oral suspension hade en statistiskt signifikant ökning av MCC jämfört med vid baslinjen efter 24 veckors behandling. Omfattningen av de observerade förändringarna av både de primära och sekundära effektmåtten hos barn (5 år till yngre än 12 år) och ungdomar (12 år till yngre än 18 år) var jämförbar.

Resultaten för det primära effektmåttet i de kliniska studierna av Vesicare oral suspension hos pediatrika patienter med NDO rapporteras i tabellen nedan. Behandlingseffekter bibehölls under 52 veckor.

Förändring från baslinjen till 24 veckor för Vesicare oral suspension

Parameter	6 månader till yngre än 5 år Medelvärde (SD, n)	5 år till yngre än 18 år Medelvärde (SD, n)
Primärt effektmått		
Maximal cystometrisk kapacitet (ml)		
Baslinje	92,3 (38,2, 21)	223,7 (132,9, 55)
Vecka 24	129,4 (40,2, 21)	279,1 (126,8, 49)
Förändring från baslinjen	37,0 (35,9, 21) P = < 0,001 95 % KI: 20,7, 53,4	57,2 (107,7, 49) P = < 0,001 95 % KI: 26,3, 88,1

Sekundära urodynamiska mätningar påvisade även en förbättring från baslinjen till 24 veckor i båda åldersgrupperna. Hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 5 år ökade blåscompliance (genomsnittlig förändring: 5,1 ml/cmH₂O; SD: 6,82; 95 % KI: 2,0, 8,2), antal överaktiva kontraktioner > 15 cmH₂O minskade (genomsnittlig förändring: -7,0; SD: 8,6; 95 % KI: -11,0, -3,1) och blåsvolym tills första detrusorkontraktion > 15 cmH₂O, uttryckt som % av förväntad blåskapacitet, förbättrades (median vid baslinjen: 38,00 %; median vid vecka 24: 99,89 %). Hos patienter i åldern 5 år till yngre än 18 år ökade blåscompliance (genomsnittlig förändring: 9,1 ml/cmH₂O; SD: 28,6; 95 % KI: 1,0, 17,2), antal överaktiva kontraktioner > 15 cmH₂O minskade (genomsnittlig förändring: -2,3; SD: 5,1; 95 % KI: -3,7, -0,8) och blåsvolym tills första detrusorkontraktion > 15 cmH₂O, uttryckt som % av förväntad blåskapacitet, förbättrades (median vid baslinjen: 28,25 %; median vid vecka 24: 58,28 %).

Ytterligare dagboksbaseade mätningar påvisade förbättring från baslinjen till 24 veckor i båda åldersgrupperna. Hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 5 år ökade den genomsnittliga maximala kateteriserade volymen per dag (genomsnittlig förändring: 40,3 ml; SD: 50,0; 95 % KI: 16,2, 64,4) och det genomsnittliga antalet perioder mellan rena intermittenta kateteriseringar med inkontinensepisoder per 24 timmar minskade (genomsnittlig förändring: -1,31; SD: 1,35; 95 % KI: -1,99, -0,64). Hos patienter i åldern 5 år till yngre än 18 år ökade den genomsnittliga maximala kateteriserade volymen per dag (genomsnittlig förändring: 67,45 ml; SD: 88,07; 95 % KI: 42,68, 92,22) och det genomsnittliga antalet perioder mellan rena intermittenta kateteriseringar med inkontinensepisoder per 24 timmar minskade (genomsnittlig förändring: -1,60; SD: 2,04; 95 % KI: -2,18, -1,03).

Behandlingen med Vesicare oral suspension hos barn och ungdomar tolererades väl vid alla dosnivåer. Inga nya säkerhetsproblem identifierades jämfört med den kända säkerhetsprofilen för solifenacin hos vuxna.

Det finns inga tillgängliga uppgifter från kliniska studier efter mer än ett års behandling av NDO hos barn och ungdomar.

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet för pediatrika patienter med NDO yngre än 2 år. Kliniska studier har inte utförts med pediatrika patienter med NDO yngre än 6 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oralt intag av solifenacin av vuxna uppnås maximal solifenacinkoncentration i plasma (C_{\max}) efter 4-12 timmar. t_{\max} är oberoende av dosen. C_{\max} och area under kurvan (AUC) ökar proportionellt med dosen från 5 mg till 40 mg. Den absoluta biotillgängligheten är ca 90 %. C_{\max} och AUC-värden påverkas inte av födointag.

Distribution

Solifenacins skenbara distributionsvolym är 600 liter efter intravenös administrering. En stor del av solifenacin (ca 98 %) är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen α_1 surt glykoprotein.

Metabolism

Solifenacin metaboliseras huvudsakligen i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det finns dock alternativa metabolismvägar som kan bidra till solifenacins metabolism. Systemisk clearance ligger runt 9,5 l/timme och solifenacins terminala halveringstid är 45-68 timmar. Efter oral administrering har utöver solifenacin, en farmakologiskt aktiv (4R-hydroxi solifenacin) och tre inaktiva metaboliter (N-glucuronid, N-oxid och 4R-hydroxi-N-oxid av solifenacin) identifierats i plasma.

Eliminering

Efter en enda administrering av 10 mg solifenacin (^{14}C -märkt), utsöndras ca 70 % av radioaktiviteten i urin och 23 % i feces under 26 dagar. I urinen utsöndras ca 11 % av radioaktiviteten som oförändrad aktiv substans, ca 18 % som N-oxid metabolit, 9 % som 4R-hydroxi-N-oxid metabolit och 8 % som 4R-hydroxi metabolit (aktiv metabolit).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Övriga särskilda populationer

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig med avseende på ålder. Undersökningar hos äldre har visat att exponering av solifenacin, uttryckt som AUC, efter administrering av solifenacin succinat (5 mg och 10 mg en gång dagligen) var lika hos friska äldre patienter (mellan 65 och 80 år) och friska yngre patienter (under 55 år). Den genomsnittliga absorptionshastigheten, uttryckt som t_{\max} , var lite lägre bland äldre patienter och den terminala halveringstiden var ca 20 % längre hos äldre patienter. Dessa mindre skillnader anses inte vara kliniskt signifikanta.

Barn och ungdomar (2 år till 18 år)

Solifenacins farmakokinetik vid viktjusterad dosering hos barn och ungdomar med OAB (5 år och äldre) och NDO (2 år till 18 år) liknade det som observerats hos vuxna efter kroppsviktsjustering med något kortare t_{max} och $t_{1/2}$; dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt signifikanta.

Kön

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av kön.

Etnicitet

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av etnicitet.

Nedsatt njurfunktion

Solifenacins AUC och C_{max} hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion skiljer sig inte signifikant från de värden man fann hos friska frivilliga. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var solifenacinexponeringen signifikant högre än i kontrollgruppen med öknings av C_{max} på ca 30 %, AUC mer än 100 % och $t_{1/2}$ mer än 60 %. Ett statistiskt signifikant samband har påvisats mellan kreatininclearance och solifenacininclearance.

Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter som behandlas med hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9) påverkas inte C_{max} , AUC ökar med mer än 60 % och $t_{1/2}$ fördubblas. Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, fertilitet, embryo-/fosterutveckling, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid pre- och postnatale studier av utvecklingen hos möss, orsakade solifenacinbehandling av modern under laktation en dosberoende minskning av överlevnadsfrekvensen efter födelsen, minskad vikt hos ungarna och kliniskt betydelsefull långsammare fysisk utveckling. Dosrelaterad ökad dödlighet utan föregående kliniska tecken förekom hos juvenila möss behandlade från dag 10 eller 21 efter födelse med doser som uppnådde farmakologisk effekt och båda grupperna hade högre dödlighet jämfört med vuxna möss. Hos juvenila möss behandlade från dag 10 efter födelsen, var plasmaexponeringen högre än hos vuxna möss; från dag 21 efter födelsen och framåt, var den systemiska exponeringen jämförbar med vuxna möss. De kliniska implikationerna av den ökade dödligheten hos juvenila möss är inte kända.

Vesicare oral suspension visade inga tecken på irritation av ögon vid test på kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polakrilinkalium

Metylparahydroxibensoat (E218)

Propylparahydroxibensoat (E216)

Propylenglykol (E1520)

Simetikonemulsion 30 %: bestående av simetikon, polyetylen glykolsorbitantristearat (E436), metylcellulosa (E461), polyetylen glykolstearat, glycerider, xantangummi (E415), bensoesyra (E210), sorbinsyra (E200), svavelsyra (E513) och vatten.

Karbomer

Xylitol (E967)

Acesulfamkalium (E950)

Naturlig apelsin smak; bestående av eterisk apelsinolja, naturliga smakämnen, etanol, propylenglykol (E1520), butylhydroxianisol (E320) och vatten.

Natriumhydroxid

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller mat.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet av flaskan kan den orala suspensionen förvaras i 28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalflaskan. Ljuskänslig.

Förvara den orala sprutan i ren och torr miljö och skydda från solljus och värme.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 ml Vesicare oral suspension i en bärnstensfärgad flaska av polyetylentereftalat (PET) med ett barnskyddande lock av polypropen av hög densitet med ett invändigt pappers/vinylskikt, förpackad i en kartong. Hjälpmedel för dosering och administrering är förpackade i kartongen: en 5 ml oral spruta och en flaskadapter som trycks in i flaskan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sprutan för oralt bruk som tillhandahålls med Vesicare oral suspension måste användas tillsammans med flaskadaptern för korrekt dosering.

Förberedelse av en flaska Vesicare oral suspension för användning första gången

1. Tvätta händerna noggrant.
2. Öppna kartongen och plocka fram flaskan, sprutan och adaptern.
3. Placera flaskan på ett plant underlag och ta bort locket.
4. Pressa varsamt in adaptern i flaskhalsen.
5. Säkerställ att adapterns topp är i jämnhöjd med flaskhalsens ovansida.
6. Adaptern ska sitta kvar i flaskhalsen under läkemedlets hållbarhetstid på 28 dagar.
7. Sätt tillbaka locket på flaskan.

Inför varje oral administrering

1. Tvätta händerna noggrant.
2. Skaka flaskan med Vesicare oral suspension minst 20 gånger.
3. Ta bort locket och säkerställ att adaptern sitter i flaskhalsen. För in spetsen på den orala sprutan i öppningen i mitten på flaskadaptern tills den sitter ordentligt på plats.
4. Vänd försiktigt flaskan och sprutan upp och ned och säkerställ att adaptern förblir på plats.
5. Dra långsamt tillbaka sprutans kolv för att dra upp den ordinerade mängden från den upp- och nedvända flaskan.
6. Kassera överskottet om för mycket läkemedel av misstag har dragits upp.
7. Säkerställ att det inte finns några luftbubblor i sprutan. Om en luftbubbla observeras i sprutan ska kolven tryckas upp tills luftbubblan tryckts ut.
8. Låt sprutan sitta kvar och vänd flaskan upprätt och se till att sprutans kolv inte rör sig. Ta försiktigt bort sprutan från adaptern. Adaptern ska sitta kvar.
9. Kontrollera att den korrekta dosen har mätts upp. Placera sprutan i munnen och tryck försiktigt in kolven för att administrera läkemedlet till patienten.
10. Sätt tillbaka locket på flaskan efter avslutad administrering.
11. Rengör sprutan med varmt vatten och låt lufttorka.

Observera: Om patienten behöver en större dos än 5 ml ska sprutans spets sköljas med varmt vatten innan den återanvänds.

Rengöring av den orala sprutan

Efter användning ska sprutan rengöras med endast varmt vatten. Sprutan för oralt bruk kan användas under hela hållbarhetstiden på 28 dagar efter första öppnandet av flaskan (se avsnitt 6.3).

Destruktion

Flaskan, sprutan, adaptorn samt ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Kassera allt kvarvarande läkemedel 28 dagar efter att flaskan öppnats. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32848

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.12.2015/01.07.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.09.2023