

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vesicare, 1 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vesicare w postaci zawiesiny doustnej zawiera 1 mg/ml solifenacyny bursztynianu, co odpowiada 0,75 mg/ml solifenacyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

metylu parahydroksybenzoesan (E 218) 1,6 mg/ml

propylu parahydroksybenzoesan (E 216) 0,2 mg/ml

Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkohol), mniej niż 100 mg w maksymalnej dawce dobowej (10 ml Vesicare w postaci zawiesiny doustnej). Etanol pochodzi z naturalnego aromatu pomarańczowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Wodnista, jednolita zawiesina o białym lub prawie białym kolorze i pomarańczowym smaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych

Vesicare w postaci zawiesiny doustnej jest wskazany w leczeniu objawowym naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (OAB).

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego

Vesicare w postaci zawiesiny doustnej jest wskazany w leczeniu nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego (NDO) u dzieci w wieku od 2 do 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zespół pęcherza nadreaktywnego

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku:

Zalecana dawka wynosi 5 mg (5 ml) solifenacyny bursztynianu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg (10 ml) solifenacyny bursztynianu raz na dobę.

Dzieci i młodzież:

Nie określono dotychczas skuteczności produktu leczniczego Vesicare w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego u dzieci i młodzieży. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Vesicare w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Zalecana dawka produktu leczniczego Vesicare w postaci zawiesiny doustnej zależy od masy ciała pacjenta. Leczenie należy rozpocząć od zastosowania zalecanej dawki początkowej. Później dawkę tę można zwiększyć do najmniejszej skutecznej dawki. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki. W czasie długotrwałego leczenia należy okresowo kontrolować stan pacjenta w celu oceny potrzeby kontynuacji leczenia i ewentualnego dostosowania dawki; co najmniej raz w roku lub częściej, jeśli wskazane. Zależność wielkości dawki od masy ciała pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Masa ciała (kg)	Dawka początkowa (ml) § ¹	Dawka maksymalna (ml) § ²
9 do 15	2	4
>15 do 30	3	5
>30 do 45	3	6
>45 do 60	4	8
>60	5	10

§ Vesicare w postaci zawiesiny doustnej o stężeniu 1 mg/ml.

¹ Odpowiada osiągnięciu stanu stacjonarnego po podaniu dobowej dawki 5 mg dorosłym pacjentom

² Odpowiada osiągnięciu stanu stacjonarnego po podaniu dobowej dawki 10 mg dorosłym pacjentom

Vesicare w postaci zawiesiny doustnej należy przyjmować raz dziennie, doustnie.

Produktu leczniczego Vesicare w postaci zawiesiny doustnej nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 30 ml/min) nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu leczniczego. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) należy zachować ostrożność i nie stosować dawki większej niż 5 mg (5 ml) raz na dobę (dorośli) i większej niż dawka początkowa (dzieci i młodzież) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność i nie podawać dawki większej niż 5 mg (5 ml) raz na dobę (dorośli) i większej niż dawka początkowa (dzieci i młodzież) (patrz punkt 5.2).

Silne inhibitory cytochromu P450 3A4

Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub terapeutycznych dawek innych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak rytonawir, nelfawir, itrakonazol, maksymalna dawka produktu leczniczego Vesicare w postaci zawiesiny doustnej nie powinna być większa niż 5 mg (5 ml) (dorośli) i większa niż dawka początkowa (dzieci i młodzież) (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Vesicare w postaci zawiesiny należy przyjmować doustnie, popijając szklanką wody. Nie należy przyjmować produktu leczniczego wraz z jedzeniem i (lub) innymi napojami.

Spożywanie z jedzeniem i (lub) piciem może powodować uwalnianie się solifenacyny w jamie ustnej co może skutkować pojawieniem się gorzkiego smaku oraz uczuciem drętwienia w jamie ustnej.

Należy dobrać odpowiednią doustną strzykawkę i nasadkę na butelkę w celu odmierzenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

W leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego solifenacyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zatrzymaniem moczu.

W leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego lub nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego solifenacyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (m.in. toksyczne rozdęcie okrężnicy), miastenią lub jaskrą z wąskim kątem przesączania, jak również u pacjentów z ryzykiem wystąpienia tych chorób;
- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.2);
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2);
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia solifenacyną należy uwzględnić inne przyczyny częstomoczu (niewydolność serca, choroby nerek). W razie zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Solifenacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza w przypadku braku przerywanego czystego cewnikowania z powodu ryzyka zatrzymania moczu;
- z zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego;
- z ryzykiem zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego;
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min); nie należy stosować dawki większej niż 5 mg (5 ml) u dorosłych lub dawki większej niż dawka początkowa u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2);
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh); nie należy stosować dawki większej niż 5 mg (5 ml) u dorosłych lub dawki większej niż dawka początkowa u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2);
- jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem; nie należy stosować dawki większej niż 5 mg (5 ml) u dorosłych lub dawki większej niż dawka początkowa u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 4.5);
- z przepukliną rozworu przełykowego, refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących produkty lecznicze mogące spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie jak bisfosfoniany);
- z neuropatią autonomicznego układu nerwowego.

U pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz Torsade de Pointes.

U niektórych pacjentów przyjmujących solifenacynę obserwowano obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem dróg oddechowych. Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie solifenacyną i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

U niektórych pacjentów leczonych solifenacyną obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznej. Jeżeli u pacjenta rozwinie się reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie solifenacyną i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.

Maksymalne działanie solifenacyny występuje najwcześniej po 4 tygodniach leczenia.

Vesicare w postaci zawiesiny doustnej zawiera parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu. Substancje te mogą powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości etanolu (alkohol), mniej niż 100 mg w maksymalnej dawce dobowej (10 ml Vesicare w postaci zawiesiny doustnej).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o własnościach cholinolitycznych może prowadzić do nasilenia działania terapeutycznego i wystąpienia działań niepożądanych. Po zaprzestaniu podawania solifenacyny należy zachować około tygodniową przerwę przed podjęciem leczenia innym produktem leczniczym o działaniu cholinolitycznym. Działanie terapeutyczne solifenacyny może zmniejszać się w wyniku jednoczesnego stosowania agonistów receptorów cholinergicznych.

Solifenacyna może osłabiać działanie produktów leczniczych nasilających perystaltykę przewodu pokarmowego, takich jak metoklopramid i cyzapryd.

Interakcje farmakokinetyczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że terapeutyczne stężenia solifenacyny nie hamują aktywności CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4, pochodzących z mikrosomów ludzkiej wątroby. Z tego względu jest mało prawdopodobne, aby solifenacyna wpływała na zmianę klirensu produktów leczniczych metabolizowanych przez wymienione enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę solifenacyny

Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednocześnie podawany ketokonazol (200 mg/dobę), silny inhibitor CYP3A4, dwukrotnie zwiększał AUC solifenacyny, zaś ketokonazol w dawce 400 mg/dobę, powodował trzykrotne zwiększenie AUC solifenacyny. Z tego względu podczas podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, nelfawiru, itrakonazolu) w dawkach terapeutycznych, największa stosowana jednocześnie dawka solifenacyny nie powinna być większa niż 5 mg (5 ml) u dorosłych lub większa niż dawka początkowa u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie solifenacyny i silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie badano wpływu indukcji enzymów na farmakokinetykę solifenacyny i jej metabolitów, jak również wpływu substratów o większym powinowactwie do CYP3A4 na ekspozycję na solifenacynę. Solifenacyna jest metabolizowana przez CYP3A4, zatem możliwe są interakcje farmakokinetyczne solifenacyny z innymi substratami CYP3A4 o większym powinowactwie (np. werapamil, diltiazem) oraz ze związkami o działaniu indukującym CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina).

Wpływ solifenacyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Doustne antykoncepcyjne produkty lecznicze

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych solifenacyny ze złożonymi, doustnymi antykoncepcyjnymi produktami leczniczymi (etynyloestradiol + lewonorgestrel).

Warfaryna

Podczas stosowania solifenacyny nie stwierdzono zmian farmakokinetyki *R*-warfaryny i *S*-warfaryny ani ich wpływu na czas protrombinowy.

Digoksyna

Stosowanie solifenacyny nie wpływało na farmakokinetykę digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania solifenacyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, rozwój zarodka i płodu lub przebieg porodu (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania solifenacyny do mleka ludzkiego. W badaniach wykonywanych na myszach stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka matki, powodując zależne od dawki zaburzenia prawidłowego rozwoju noworodków myszy (patrz punkt 5.3). Z tego względu solifenacyny nie należy stosować u karmiących matek.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu solifenacyny na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ solifenacyna, podobnie jak inne cholinolityczne produkty lecznicze, może powodować niewyraźne widzenie, zaś rzadziej senność i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane), produkt leczniczy może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, może ona powodować cholinolityczne działania niepożądane, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania cholinolitycznych działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w czasie przyjmowania solifenacyny było uczucie suchości w jamie ustnej. Objaw ten występował u 11% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę, u 22% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg raz na dobę i u 4% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej było na ogół niewielkie i jedynie sporadycznie było przyczyną przerwania terapii. Generalnie współpraca pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%), i około 90% pacjentów leczonych solifenacyną ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
---	-------------------------------	-------------------------------------	---	---	---------------------------------	---

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenia układu moczowego Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia układu immunologicznego						Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zmniejszony apetyt* Hiperkaliemia*
Zaburzenia psychiczne					Omamy* Splątanie*	Majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego			Senność Zaburzenia smaku	Zawroty głowy* Ból głowy*		
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Zespół suchego oka			Jaskra*
Zaburzenia serca						Torsade de Pointes* Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie* Migotanie przedsionków* Kołatanie serca* Tachykardia*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Suchość w jamie nosowej			Dysfonia*

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia Nudności Niestrawność Ból brzucha	Refluks żołądkowo-przłykowy Suchość w gardle	Niedrożność okrężnicy Zaklinowanie stolca Wymioty*		Niedrożność jelita* Dyskomfort w jamie brzusznej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zaburzenia czynności wątroby* Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Suchość skóry	Świąd* Wysypka*	Rumień wielopostaciowy* Pokrzywka* Obrzęk naczyń chowu*	Złuszczające zapalenie skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Oslabienie mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu		Zaburzenia czynności nerek*

Klasyfikacja MedDRA dotycząca układów narządowych	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Zmęczenie Obrzęki obwodowe			

* obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania solifenacyny w postaci zawiesiny doustnej oceniano w dwóch otwartych badaniach klinicznych z udziałem 95 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego. Częste działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży z NDO obejmowały: zaparcia, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, senność, zakażenie dróg moczowych, pozytywny wynik testu na obecność bakterii oraz wydłużenie odstępu QT. Częstość występowania zaparć u pacjentów leczonych solifenacyną w postaci zawiesiny doustnej była większa w grupie otrzymującej największą dawkę w porównaniu z grupą leczoną dawką początkową.

U dzieci i młodzieży z NDO nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym, prowadzącym do przerwania udziału w badaniu było wydłużenie odstępu QT.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie solifenacyny może teoretycznie powodować ciężkie działania cholinolityczne. Największą dawką solifenacyny bursztynianu przypadkowo podaną temu samemu pacjentowi było

280 mg w ciągu 5 godzin, co spowodowało wystąpienie zmian stanu psychicznego, niewymagających hospitalizacji pacjenta.

Leczenie

W przypadku przedawkowania solifenacyny należy zastosować leczenie węglem aktywowanym. Płukanie żołądka jest skuteczne, jeśli zostanie wykonane w ciągu 1 godziny, lecz nie należy prowokować wymiotów.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych cholinolitycznych objawy można leczyć w następujący sposób:

- ciężkie, ośrodkowe objawy cholinolityczne, takie jak omamy lub nadmierne pobudzenie: zastosować fizostygminy lub karbachol;
- drgawki lub nadmierne pobudzenie: zastosować benzodiazepiny;
- niewydolność oddechowa: zastosować sztuczną wentylację;
- tachykardia: zastosować produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne;
- zatrzymanie moczu: zastosować cewnikowanie pęcherza;
- rozszerzenie źrenic: zastosować pilokarpinę w kroplach i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Podobnie jak w przypadku przedawkowania innych antymuskarynowych produktów leczniczych, należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z ryzykiem wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, bradykardia, jednoczesne podawanie produktów leczniczych mogących wydłużać odstępn QT) oraz pacjentów z istotnymi, współistniejącymi chorobami serca (np. niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w częstomoczu oraz nietrzymaniu moczu; kod ATC: G04B D08.

Mechanizm działania

Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M₃. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M₃ receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.

Działanie farmakodynamiczne

Dorośli:

Leczenie produktem leczniczym Vesicare w dawkach 5 mg i 10 mg na dobę było przedmiotem kilku randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby u mężczyzn i kobiet z pęcherzem nadreaktywnym. Jak przedstawiono w poniższej tabeli, zarówno dawka 5 mg jak i dawka 10 mg produktu leczniczego Vesicare powodowała statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do pierwotnych i drugorzędowych punktów końcowych, w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia stwierdzano po upływie tygodnia od jego rozpoczęcia i działanie to stabilizowało się w okresie 12 tygodni. W długoterminowym badaniu otwartym wykazano, że skuteczność produktu leczniczego utrzymuje się przez co najmniej 12 miesięcy. Wśród chorych, u których przed leczeniem stwierdzono nietrzymanie moczu, po 12 tygodniach leczenia nietrzymanie moczu całkowicie ustąpiło u około 50% pacjentów,

zaś u 35% leczonych częstość oddawania moczu zmniejszyła się do mniej niż 8 mikcji na dobę. Leczenie objawów pęcherza nadreaktywnego wpływało też korzystnie na liczne parametry jakości życia, takie jak ogólne poczucie zdrowia, wpływ nietrzymania moczu na jakość życia, ograniczenia pełnionej roli, ograniczenia natury fizycznej, ograniczenia społeczne, emocje, ciężkość objawów, nasilenie objawów i jakość snu i (lub) witalność.

Wyniki (zsumowane) czterech kontrolowanych badań III. fazy, w których leczenie trwało 12 tygodni

	Placebo	Vesicare 5 mg raz na dobę	Vesicare 10 mg raz na dobę	Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę
Liczba mikcji/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	11,9	12,1	11,9	12,1
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej				
% zmiany względem wartości wyjściowej	1,4	2,3	2,7	1,9
n	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
wartość p*	1138	552 <0,001	1158 <0,001	250 0,004
Liczba incydentów parcia naglącego/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	6,3	5,9	6,2	5,4
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej				
% zmiany względem wartości wyjściowej	2,0	2,9	3,4	2,1
n	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
wartość p*	1124	548 <0,001	1151 <0,001	250 0,031
Liczba incydentów nietrzymania moczu/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	2,9	2,6	2,9	2,3
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej				
% zmiany względem wartości wyjściowej	1,1	1,5	1,8	1,1
n	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
wartość p*	781	314 <0,001	778 <0,001	157 0,009
Liczba incydentów nokturii/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	1,8	2,0	1,8	1,9
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej				
% zmiany względem wartości wyjściowej	0,4	0,6	0,6	0,5
n	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
wartość p*	1005	494 0,025	1035 <0,001	232 0,199
Objętość moczu/jedną mikcję				
Średnia wartość wyjściowa	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej				
% zmiany względem wartości wyjściowej	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
n	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
wartość p*	1135	552	1156	250

		<0,001	<0,001	<0,001
Liczba podpasek/dobę				
Średnia wartość wyjściowa	3,0	2,8	2,7	2,7
Średnie zmniejszenie względem wartości wyjściowej				
% zmiany względem wartości wyjściowej	0,8	1,3	1,3	1,0
n	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
wartość p*	238	236	242	250
		<0,001	<0,001	0,010

Uwaga: W 4 kluczowych badaniach klinicznych stosowano Vesicare 10 mg i placebo. W 2 spośród tych 4 badań stosowano również Vesicare 5 mg, zaś w jednym z nich podawano także tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę.

Nie wszystkie parametry i nie wszystkie badane grupy były oceniane w każdym z badań. Z tego względu podana liczba pacjentów może różnić się w odniesieniu do poszczególnych parametrów i leczonych grup.

* Wartość p w porównaniu do placebo

Populacja dzieci i młodzieży:

Zespół pęcherza nadreaktywnego

Dzieci i młodzież (w wieku 5 lat i starsi):

Przeprowadzono 2 badania kliniczne, w których stosowano leczenie produktem Vesicare w postaci zawiesiny doustnej. 189 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z zespołem pęcherza nadreaktywnego włączono do trwającego 12 tygodni randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego (905-CL-076) z podwójnie ślepą próbą (73 dzieci w wieku od 5 do 11 lat i 22 osobowa grupa młodzieży w wieku od 12 do 17 lat byli leczeni solifenacyną). Przedłużeniem badania było 40-tygodniowe otwarte badanie kliniczne (905-CL-077) z udziałem 148 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (119 dzieci i 29 osobowa grupa młodzieży byli leczeni solifenacyną). W obu badaniach u większości pacjentów dostosowano dawkę do przeliczonej na masę ciała równowartości dawki 10 mg stosowanej u dorosłych.

W badaniu 905-CL-076 stosowanie produktu Vesicare w postaci zawiesiny doustnej nie wykazało statystycznie istotnej poprawy w pierwszorzędownym punkcie końcowym jakim była średnia objętość moczu w trakcie jednego oddawania moczu w porównaniu z placebo w całej populacji. Natomiast u dzieci (w wieku od 5 do 11 lat) zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w powyższym pierwszorzędownym punkcie końcowym. Nie obserwowano statystycznie istotnej poprawy w drugorzędowych punktach końcowych, takich jak częstość oddawania moczu, liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu dnia i liczba suchych dni w tygodniu. Nie zgłoszono niespodziewanych lub nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych w całym zakresie badanych dawek. W przedłużonym, otwartym badaniu klinicznym nie zgłoszono niespodziewanych lub nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Profil bezpieczeństwa solifenacyny w czasie długotrwałej ekspozycji u dzieci i młodzieży był porównywalny do profilu obserwowanego u dorosłych.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 18 lat):

Stosowanie produktu Vesicare w postaci zawiesiny doustnej w leczeniu nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego (NDO) oceniano w dwóch, trwających 52 tygodnie, otwartych, kontrolowanych w oparciu o wartości początkowe, z sekwencyjną eskalacją dawki badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 18 lat (badania 905-CL-074 i 905-CL-047).

W badaniu 905-CL-074, produktem Vesicare w postaci zawiesiny doustnej leczono w sumie 4 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 2 lat i 19 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 5 lat,

podczas gdy w badaniu 905-CL-047 leczenie takie otrzymało ogółem 76 pacjentów w wieku od 5 do mniej niż 18 lat.

W obu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana maksymalnej pojemności cystometrycznej (ang. *maximum cystometric capacity*, MCC) w stosunku do wartości początkowych po 24 tygodniach leczenia produktem Vesicare w postaci zawiesiny doustnej. Po 24 tygodniach leczenia u dzieci wystąpiło statystycznie znaczące zwiększenie MCC w porównaniu z wartościami początkowymi. Wielkość zaobserwowanych zmian w pierwszo i drugorzędowym punkcie końcowym u dzieci (w wieku od 5 do mniej niż 12 lat) oraz u młodzieży (od 12 do mniej niż 18 lat) była porównywalna.

Wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego w badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu Vesicare w postaci zawiesiny doustnej u dzieci z NDO przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki leczenia utrzymywały się w ciągu 52 tygodni.

Zmiana wartości z początkowych do uzyskanych w 24. tygodniu stosowania produktu Vesicare w postaci zawiesiny doustnej

Parametry	Wiek od 6 miesięcy do mniej niż 5 lat średnia (SD, n)	Wiek od 5 do mniej niż 18 lat średnia (SD, n)
Pierwszorzędowny punkt końcowy		
Maksymalna pojemność cystometryczna (ml)		
Wartości początkowe	92,3 (38,2, 21)	223,7 (132,9, 55)
24. tydzień	129,4 (40,2, 21)	279,1 (126,8, 49)
Zmiana w stosunku do wartości początkowych	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

Wartości drugich pomiarów urodynamicznych wykazały również poprawę w stosunku do wartości początkowych w obu grupach wiekowych w czasie do 24 tygodni. U badanych w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 5 lat obserwowano zwiększoną podatność pęcherza (ang. *bladder compliance*) (średnia zmiana: 5,1 ml / cmH₂O, SD: 6,82, 95% CI: 2,0, 8,2), zmniejszyła się liczba skurczów nadaktywnych > 15 cmH₂O (średnia zmiana: -7,0, SD: 8,6, 95% CI: -11,0, -3,1) i poprawiła się objętość pęcherza moczowego do pierwszego skurczu wypieracza > 15 cmH₂O, wyrażonego jako % oczekiwanej zdolności pęcherza moczowego (mediana wyjściowa: 38,00%, tydzień 24 mediana 99,89%). U badanych w wieku od 5 do mniej niż 18 lat obserwuje się zwiększoną podatność pęcherza (średnia zmiana: 9,1 ml / cmH₂O, SD: 28,6, 95% CI: 1,0, 17,2), mniejszą liczbę nadmiernych skurczów > 15 cmH₂O (średnia zmiana: 2,3, SD: 5,1, 95% CI: 3,7, -0,8) i poprawę objętości pęcherza moczowego do pierwszego skurczu wypieracza > 15 cmH₂O, wyrażonego jako % spodziewanej zdolności pęcherza moczowego (mediana wyjściowa: 28,25%, tydzień 24 mediana 58,28%).

Wartości dodatkowych pomiarów dziennych wykazały poprawę w stosunku do wartości początkowych w obu grupach wiekowych w czasie do 24 tygodni. U badanych w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 5 lat zwiększyła się średnia maksymalna objętość moczu na dobę uzyskiwana w trakcie cewnikowania (średnia zmiana: 40,3 ml, SD: 50,0, 95% CI: 16,2, 64,4) a zmniejszyła się średnia liczba okresów między czystym cewnikowaniem przerywanym z epizodami nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin (średnia zmiana: -1,31, SD: 1,35, 95% CI: -1,99, -0,64). U badanych w wieku od 5 do mniej niż 18 lat zwiększyła się średnia maksymalna objętość cewnikowania na dobę (średnia zmiana: 67,45 ml, SD: 88,07, 95% CI: 42,68, 92,22), a zmniejszyła się średnia liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin (średnia zmiana: -1,60, SD: 2,04, 95% CI: -2,18, -1,03).

Leczenie produktem Vesicare w postaci zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży było dobrze tolerowane w całym zakresie dawek. Nie stwierdzono nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa

stosowania w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa solifenacyny u dorosłych.

Brak danych z badań klinicznych po dłuższym niż rok leczeniu NDO u dzieci i młodzieży.

Doświadczenia z badań klinicznych u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z NDO poniżej 2 roku życia są wystarczające. Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z NDO w wieku poniżej 6 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie solifenacyny w osoczu (C_{max}) po doustnym przyjęciu solifenacyny przez dorosłych występuje po 4 do 12 godzinach. Czas t_{max} jest niezależny od dawki. Wartość C_{max} i pole pod krzywą (AUC) zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 5 mg do 40 mg. Całkowita dostępność biologiczna wynosi w przybliżeniu 90%.

Przyjmowanie posiłków nie wpływa na wartości C_{max} i AUC solifenacyny.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solifenacyny po podaniu dożylnym wynosi około 600 l. Solifenacyna w znacznym stopniu (około 98%) wiąże się z białkami osocza, przede wszystkim z kwaśną α_1 -glikoproteina.

Metabolizm

Solifenacyna w większości jest metabolizowana w wątrobie, przede wszystkim przez układ cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Istnieją również alternatywne szlaki metaboliczne, które mogą uczestniczyć w przemianach solifenacyny. Klirens układowy solifenacyny wynosi około 9,5 l na godzinę, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 45 – 68 godzin. Po podaniu doustnym produktu leczniczego wyodrębniono w osoczu jeden metabolit czynny farmakologicznie (4R-hydroksysolifenacyna) i trzy metabolity nieczynne farmakologicznie (N-glukuronid, N-tlenek i 4R-hydroksy-N-tlenek solifenacyny).

Eliminacja

Po 26 dobach od podania pojedynczej dawki 10 mg solifenacyny znakowanej radioizotopem ^{14}C , około 70% aktywności promieniotwórczej wykryto w moczu, zaś 23% w kale. Około 11% aktywności promieniotwórczej w moczu pochodziło z substancji czynnej w postaci niezmienionej; około 18% pochodziło z N-tlenku, 9% z 4R-hydroksy-N-tlenku i 8% z 4R-hydroksy metabolitu (czynny metabolit).

Liniowość lub nieliniowość

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka solifenacyny jest liniowo zależna od dawki.

Inne szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od wieku pacjenta nie jest konieczne. Wyniki badań prowadzonych u osób w podeszłym wieku wykazały, że ekspozycja na solifenacynę (wyrażona jako AUC) po podaniu solifenacyny bursztynianu (5 mg i 10 mg raz na dobę) była podobna u zdrowych osób w podeszłym wieku (65 – 80 lat) i u zdrowych osób młodych (w wieku poniżej 55 lat). Średnia szybkość wchłaniania wyrażona jako t_{max} była nieco mniejsza u osób w podeszłym wieku, zaś okres półtrwania w fazie końcowej był w tej grupie pacjentów o około 20% dłuższy. Te umiarkowane różnice nie były istotne klinicznie.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Farmakokinetyka solifenacyny po dostosowaniu dawkowania do masy ciała u dzieci i młodzieży z OAB (w wieku 5 lat i starsi) i NDO (w wieku od 2 do 18 lat) była podobna do obserwowanej u dorosłych, z nieco krótszym t_{max} i $t_{1/2}$; różnice te nie były istotne klinicznie.

Płeć

Farmakokinetyka solifenacyny nie jest zależna od płci.

Rasa

Farmakokinetyka solifenacyny nie jest zależna od rasy.

Zaburzenia czynności nerek

Wartości AUC i C_{max} solifenacyny u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie różniły się istotnie od tych, które stwierdzano u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) ekspozycja na solifenacynę była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, co wyrażało się zwiększeniem C_{max} o około 30%, AUC o ponad 100% oraz $t_{1/2}$ o ponad 60%. Wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy klirensiem kreatyniny i klirensiem solifenacyny.

Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 wg skali Child-Pugh) wartość C_{max} nie ulegała zmianie, AUC zwiększała się o 60%, zaś $t_{1/2}$ wydłużał się dwukrotnie. Nie oceniano farmakokinetyki solifenacyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, wpływu na rozrodczość, wpływu na rozwój zarodka i płodu, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podczas prenatalnych i pourodzeniowych badań wykonywanych na myszach stwierdzono, że podawanie solifenacyny karmiącym samicom powodowało zależne od dawki, istotne klinicznie zmniejszenie liczby żywych urodzeń, zmniejszenie wagi urodzeniowej i zwolnienie rozwoju fizycznego potomstwa. U młodych myszy, którym od 10. lub od 21. dnia po urodzeniu podawano dawki wywołujące działanie farmakologiczne, występowało, zależne od dawki, zwiększenie śmiertelności bez uprzednich objawów klinicznych; w obydwu grupach śmiertelność była większa niż u dorosłych myszy. U młodych myszy leczonych od 10. dnia po urodzeniu, ekspozycja w osoczu była większa niż u dorosłych myszy; od 21. dnia po urodzeniu, ogólnoustrojowa ekspozycja była porównywalna z ekspozycją u dorosłych myszy. Kliniczne następstwa zwiększonej śmiertelności u młodych myszy nie są znane. Produkt leczniczy Vesicare w postaci zawiesiny doustnej nie wykazał potencjalnego działania drażniącego dla oczu podczas testów na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu polakrylin

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Glikol propylenowy (E 1520)

Symetykon (emulsja 30% składająca się z symetykonu, sorbitanu glikolu polietylenowego tristearynianu (E 436), metylcelulozy (E 461), glikolu polietylenowego stearynianu, glicerydów, gumy ksantanowej (E 415), kwasu benzoesowego (E 210), kwasu sorbinowego (E 200), kwasu siarkowego (E 513) i wody)

Karbomer
Ksylitol (E 967)
Acesulfam potasu (E 950)
Naturalny aromat pomarańczowy, składający się z olejków eterycznych pomarańczowych, naturalnych substancji aromatycznych, etanolu, glikolu propylenowego (E 1520), butylohydroksyanizolu (E 320) i wody
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki, zawiesina doustna może być przechowywana przez 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego PET z zamknięciem z HDPE/PP z uszczelnieniem (*pulp and vinylseal liner*) w tekturowym pudełku, zawierająca 150 ml produktu leczniczego Vesicare w postaci zawiesiny doustnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Po upływie 28 dni od otwarcia produktu leczniczego należy wyrzucić niezużyty zawartość. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Produktów leczniczych nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

W celu właściwego dawkowania produktu leczniczego należy zastosować odpowiednią, ogólnie dostępną doustną strzykawkę oraz nasadkę na butelkę. Zalecane pojemności strzykawki do odmierzenia dawki produktu Vesicare w postaci zawiesiny doustnej podano w tabeli poniżej.

Sugerowana pojemność strzykawki do dokładnego dawkowania

Przepisana objętość dawki	Zalecana pojemność strzykawki
2 ml	strzykawka 2 ml
2-5 ml	strzykawka 5 ml
5-10 ml	strzykawka 10 ml

Nasadka: należy zastosować ogólnie dostępną nasadkę na butelkę. Nasadka powinna pasować do strzykawki oraz do rozmiaru szyjki butelki, na przykład nasadka wciskana w szyjkę butelki, nasadka o średnicy 24 mm lub nasadka uniwersalna.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22927

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 grudnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/02/2018