

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vesicare 1 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálnej suspenzie Vesicare obsahuje 1 mg solifenacíniumsukcinátu, čo zodpovedá 0,75 mg solifenacínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Kyselina benzoová (E210) 0,015 mg/ml

Metylparahydroxybenzoát (E218) 1,6 mg/ml

Propylénglykol (E1520) 20 mg/ml

Propylparahydroxybenzoát (E216) 0,2 mg/ml

Tento liek obsahuje 48,4 mg alkoholu (etanolu) na maximálnu dávku 10 ml. Etanol pochádza z prírodnej pomarančovej príchuti.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Vodná, homogénna suspenzia s pomarančovou príchuťou sfarbená do biela až sivobiela.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých

Perorálna suspenzia Vesicare je indikovaná na symptomatickú liečbu urgentnej inkontinencie a/alebo zvýšenej frekvencie močenia a nutkania na močenie, ktorá sa môže vyskytnúť u pacientov so syndrómom hyperaktívneho močového mechúra (overactive bladder, OAB).

Neurogénna hyperaktivita detruzora

Perorálna suspenzia Vesicare je indikovaná na liečbu neurogénej hyperaktivity detruzora (neurogenic detrusor overactivity, NDO) u pediatrických pacientov vo veku 2 až 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hyperaktívny močový mechúr

Dospelí vrátane starších ľudí:

Odporúčaná dávka je 5 mg (5 ml) solifenacíniumsukcinátu jedenkrát denne. V prípade potreby sa dávka môže zvýšiť na 10 mg (10 ml) solifenacíniumsukcinátu jedenkrát denne.

Pediatrická populácia:

Účinnosť Vesicare u detí a dospievajúcich s hyperaktívnym močovým mechúrom sa nestanovila. Preto

sa Vesicare nemá používať na liečbu hyperaktívneho močového mechúra u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1 a 5.2.

Neurogénna hyperaktivita detruzora

Pediatrická populácia (vek 2 až 18 rokov):

Odporúčaná dávka perorálnej suspenzie Vesicare sa určuje podľa hmotnosti pacienta. Liečba sa má začať odporúčanou začiatočnou dávkou. Potom sa môže dávka zvýšiť na najnižšiu účinnú dávku. Maximálna dávka sa nemá prekročiť. Počas dlhodobej liečby sa má u pacientov pravidelne – aspoň jedenkrát ročne alebo častejšie, ak to je indikované – prehodnocovať pokračovanie v liečbe a možnosť úpravy dávky. Dávky podľa telesnej hmotnosti pacienta sú uvedené v tabuľke nižšie.

Hmotnostné rozmedzie (kg)	Začiatočná dávka (ml) § ¹	Maximálna dávka (ml) § ²
9 až 15	2	4
> 15 až 30	3	5
> 30 až 45	3	6
> 45 až 60	4	8
> 60	5	10

§ Perorálna suspenzia Vesicare má koncentráciu 1 mg/ml.

¹ Rovnocenná expozícií v rovnovážnom stave po dennej dávke 5 mg u dospelých.

² Rovnocenná expozícií v rovnovážnom stave po dennej dávke 10 mg u dospelých.

Perorálna suspenzia Vesicare sa má užívať perorálne jedenkrát denne.

Perorálnu suspenziu Vesicare nemajú užívať deti mladšie ako 2 roky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) je pri liečbe potrebná opatrnosť; títo pacienti nemajú užívať viac ako 5 mg (5 ml) jedenkrát denne (dospelí) a nemajú prekročiť začiatočnú dávku (deti a dospelujúci) (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) je pri liečbe potrebná opatrnosť; títo pacienti nemajú užívať viac ako 5 mg (5 ml) jedenkrát denne (dospelí) a nemajú prekročiť začiatočnú dávku (deti a dospelujúci) (pozri časť 5.2).

Silné inhibitory cytochrómu P450 3A4

Ak sa pacient súbežne lieči ketokonazolom alebo terapeutickými dávkami iných silných inhibítorov CYP3A4, napr. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol, maximálna dávka perorálnej suspenzie Vesicare sa má obmedziť na 5 mg (5 ml) (dospelí) a nemá sa prekročiť začiatočná dávka (deti a dospelujúci) (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Perorálna suspenzia Vesicare sa užíva perorálne a má sa zapíť pohárom vody. Nemá sa užívať s jedlom a/alebo inými nápojmi. Užitie s jedlom a/alebo nápojmi môže spôsobiť uvoľnenie solifenacínu v ústach, čo spôsobí horkú chuť a pocit znecitlivenia v ústach.

Na správne odmeranie dávky sa má použiť striekačka a adaptér dodávané s perorálnou suspenziou Vesicare (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

V prípade použitia na liečbu hyperaktívneho močového mechúra je solifenacín kontraindikovaný u pacientov s retenciou moču.

V prípade použitia na liečbu hyperaktívneho močového mechúra alebo neurogénnej hyperaktivity detruzora je solifenacín kontraindikovaný:

- u pacientov so závažným gastrointestinálnym stavom (vrátane toxického megakolónu), myasténiou gravis alebo glaukómom s úzkym uhlom a u pacientov s rizikom výskytu týchto stavov,
- u pacientov precitlivených na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- u hemodialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2),
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2),
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí sa zároveň liečia silným inhibítorom CYP3A4, napr. ketokonazolom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby solifenacínom sa majú zhodnotiť ďalšie príčiny častého močenia (zlyhávanie srdca alebo ochorenie obličiek). Ak je prítomná infekcia močovej sústavy, má sa začať príslušná antibakteriálna liečba.

Solifenacín sa má používať opatrne u pacientov:

- s klinicky významnou obštrukciou vývodu z močového mechúra pri absencii čistej intermitentnej katetrizácie, pretože existuje riziko retencie moču.
- s gastrointestinálnymi obštrukčnými poruchami.
- s rizikom zníženia gastrointestinálnej motility.
- so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min); v tomto prípade sa u dospelých nemá prekročiť dávka 5 mg (5 ml) a u detí a dospievajúcich sa nemá prekročiť začiatočná dávka (pozri časti 4.2 a 5.2).
- so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9); v tomto prípade sa u dospelých nemá prekročiť dávka 5 mg (5 ml) a u detí a dospievajúcich sa nemá prekročiť začiatočná dávka (pozri časti 4.2 a 5.2).
- ktorí súbežne užívajú silný inhibítor CYP3A4, napr. ketokonazol; v tomto prípade sa u dospelých nemá prekročiť dávka 5 mg (5 ml) a u detí a dospievajúcich sa nemá prekročiť začiatočná dávka (pozri časti 4.2 a 4.5).
- s hiátovou prietržou/gastroezofageálnym refluxom a/alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky (napr. bisfosfonáty), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť ezofagitídu.
- s autonómnou neuropatiou.

U pacientov s rizikovými faktormi, ktorí majú v anamnéze syndróm dlhého QT intervalu a hypokaliémiu, sa pozorovalo predĺženie QT intervalu a *Torsades de pointes*.

U niektorých pacientov liečených solifenacínom bol hlásený angioedém s obštrukciou dýchacích ciest. Ak sa angioedém objaví, solifenacín sa má vysadiť a má sa začať vhodná liečba a/alebo prijať vhodné opatrenia.

U niektorých pacientov liečených solifenacínom bola hlásená anafylaktická reakcia. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú anafylaktické reakcie, sa má solifenacín vysadiť a má sa začať vhodná liečba a/alebo prijať vhodné opatrenia.

Maximálny účinok solifenacínu je možné stanoviť najskôr po 4 týždňoch od začatia liečby.

Perorálna suspenzia Vesicare obsahuje metylparahydroxybenzoát a propylparahydroxybenzoát, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Perorálna suspenzia Vesicare obsahuje 48,4 mg alkoholu (etanolu) na maximálnu dávku 10 ml. Množstvo etanolu v 10 ml perorálnej suspenzie Vesicare je ekvivalentné 1 ml piva (4 % hmot./obj.) alebo menej ako 1 ml vína (10 % hmot./obj.). Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať pozorovateľný vplyv.

Perorálna suspenzia Vesicare obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom mililitri, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Perorálna suspenzia Vesicare obsahuje 0,015 mg kyseliny benzoovej v jednom mililitri, čo zodpovedá 0,15 mg/10 ml.

Perorálna suspenzia Vesicare obsahuje 20 mg propylénglykolu v jednom mililitri, čo zodpovedá 200 mg/10 ml.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakologické interakcie

Súbežná liečba inými liekmi s anticholinérgnými vlastnosťami môže spôsobiť zosilnenie terapeutických účinkov a nežiaducich účinkov. Medzi ukončením liečby solifenacínom a začiatkom anticholinérgnej liečby má byť odstup približne jeden týždeň. Pri súbežnom podávaní agonistov cholinérgných receptorov sa môže liečebný účinok solifenacínu znížiť.

Solifenacín môže znížiť účinok liekov, ktoré stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, akými sú napríklad metoklopramid a cisaprid.

Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* dokázali, že solifenacín v terapeutických koncentráciách neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4 pochádzajúce z mikrozómov ľudskej pečene. Preto je nepravdepodobné, že solifenacín mení klírens liekov metabolizovaných pomocou týchto CYP enzýmov.

Účinok iných liekov na farmakokinetiku solifenacínu

Solifenacín sa metabolizuje pomocou CYP3A4. Súbežné podanie ketokonazolu (200 mg/deň) – silného inhibítora CYP3A4 – viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu AUC solifenacínu, zatiaľ čo podanie ketokonazolu v dávke 400 mg/deň viedlo k trojnásobnému zvýšeniu AUC solifenacínu. Ak sa teda pacient súbežne lieči ketokonazolom alebo terapeutickými dávkami iných silných inhibítora CYP3A4 (napr. ritonavir, nelfinavir, itraconazol), maximálna dávka solifenacínu sa má obmedziť na 5 mg (5 ml) u dospelých alebo na začiatočnú dávku u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.2).

Súbežná liečba solifenacínom a silným inhibítorm CYP3A4 je kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

Vplyv enzýmovej indukcie na farmakokinetiku solifenacínu a jeho metabolitov sa neskúmal, taktiež ani vplyv substrátov s vyššou afinitou k CYP3A4 na expozíciu solifenacínu. Keďže sa solifenacín metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, farmakokinetické interakcie s inými substrátmi s vyššou afinitou k CYP3A4 (napr. verapamil, diltiazem) a induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín) sú možné.

Vplyv solifenacínu na farmakokinetiku iných liekov

Perorálne kontraceptíva

Užívanie solifenacínu nepreukázalo žiadnu farmakokinetickú interakciu solifenacínu s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiol/levonorgestrel).

Warfarín

Užívanie solifenacínu nezmenilo farmakokinetické vlastnosti *R*-warfarínu ani *S*-warfarínu, ani ich účinok na protrombínový čas.

Digoxín

Užívanie solifenacínu nepreukázalo žiaden vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o ženách, ktoré otehotneli počas užívania solifenacínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na fertilitu, embryonálny/fetálny vývin alebo pôrod (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Pri predpisovaní tohto lieku gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vylučovaní solifenacínu do ľudského mlieka. U myši sa solifenacín a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka a spôsobili u novonarodených myši nedostatočné prosperovanie, ktoré záviselo od dávky (pozri časť 5.3). Preto sa treba počas obdobia dojčenia vyhnúť užívaniu solifenacínu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o účinkoch solifenacínu na fertilitu. U zvierat sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Solifenacín, tak ako aj iné anticholinergiká, môže spôsobovať rozmazané videnie a menej často ospalosť a únavu (pozri časť 4.8), preto môže mať negatívny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vzhľadom na svoj farmakologický účinok môže solifenacín spôsobiť anticholinergné nežiaduce účinky (obvykle) miernej alebo strednej závažnosti. Frekvencia anticholinergných nežiaducich účinkov závisí od dávky.

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia pri užívaní solifenacínu bola sucho v ústach. Vyskytla sa u 11 % pacientov, ktorí užívali 5 mg jedenkrát denne, u 22 % pacientov, ktorí užívali 10 mg jedenkrát denne a u 4 % pacientov, ktorí užívali placebo. Závažnosť sucha v ústach bola obvykle mierna a len občas viedla k prerušeniu liečby. Kompliancia pacientov pri užívaní lieku bola obvykle veľmi vysoká (približne 99 %) a približne 90 % pacientov liečených solifenacínom ukončilo 12-týždňovú liečbu v rámci štúdie.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			infekcia močových ciest, cystitída			
Poruchy imunitného systému						anafylaktická reakcia*
Poruchy metabolizmu a výživy						znížená chuť do jedla*, hyperkaliémia*
Psychické poruchy					halucinácie*, stav zmätenosti*	delírium*
Poruchy nervového systému			somnolencia, dysgeúzia	závrat*, bolesť hlavy*		
Poruchy oka		rozmazané videnie	suché oči			glaukóm*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti						<i>Torsades de pointes</i> *, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme*, fibrilácia predsiení*, palpitácie*, tachykardia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			sucho v nose			dysfónia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach	zápcha, nauzea, dyspepsia, bolesť brucha	gastroezofageálny reflux, sucho v hrdle	obštrukcia hrubého čreva, koprostáza (nahromadenie a stvrdnutie stolice v hrubom čreve), vracanie*		ileus*, abdominálny diskomfort*
Poruchy pečene a žlčových ciest						porucha funkcie pečene*, výsledky testov

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
						funkcie pečene mimo normy*
Poruchy kože a podkožného tkaniva			suchá pokožka	pruritus*, vyrážka*	multiformný erytém*, urtikária*, angioedém*	exfoliatívna dermatitída *
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva						svalová slabosť*
Poruchy obličiek a močových ciest			problémy pri močení	retencia moču		porucha funkcie obličiek*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			únava, periférny edém			

* Pozorované po uvedení lieku na trh.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť perorálnej suspenzie solifenacínu sa hodnotila v dvoch otvorených štúdiách u 95 pediatrických pacientov s neurogénou hyperaktivitou detruzora vo veku od 2 do menej ako 18 rokov. Medzi časté nežiaduce reakcie pozorované v pediatrickej populácii s NDO patrí: zápcha, sucho v ústach, bolesť brucha, ospalosť, infekcia močových ciest, pozitívny výsledok testu na prítomnosť baktérií a predĺžený QT interval. Výskyt zápchy u pacientov liečených perorálnou suspenziou solifenacínu bol vyšší v skupine užívajúcej maximálnu dávku než v skupine užívajúcej začiatočnú dávku.

U pediatrických pacientov s NDO neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie. Najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k ukončeniu účasti v štúdií bolo predĺženie QT intervalu.

Celkovo je bezpečnostný profil u detí a dospelých podobný profilu u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie solifenacínom môže viesť k závažným anticholinérgnym účinkom. Najvyššia dávka solifenacínu podaná neúmyselne jednému pacientovi bola 280 mg počas 5 hodín a spôsobila zmeny duševného stavu, ktoré nevyžadovali hospitalizáciu.

Liečba

V prípade predávkovania solifenacínom je potrebné pacienta liečiť aktívnym uhlím. Výplach žalúdka pomôže, ak sa vykoná do 1 hodiny, ale nemá sa vyvolávať vracanie.

Tak, ako pri iných anticholinergikách, symptómy sa môžu liečiť nasledovne:

- Závažné centrálné anticholinergné účinky, napr. halucinácie alebo výrazná excitácia: liečba fyzostigmínom alebo karbacholom.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Respiračná nedostatočnosť: liečba umelým dýchaním.
- Tachykardia: liečba betablokátormi.
- Retencia moču: liečba katetrizáciou.
- Mydriáza: liečba pilokarpínovými očnými kvapkami a/alebo umiestnenie pacienta do tmavej miestnosti.

Tak, ako pri ostatných antimuskarínikách, aj v tomto prípade sa má pri predávkovaní venovať zvláštna pozornosť pacientom so známym rizikom predĺženia QT intervalu (t. j. pri hypokaliémii, bradykardii a súbežnom užívaní liekov, u ktorých je známe, že predlžujú QT interval) a pacientom, ktorí majú v anamnéze relevantné ochorenie srdca (t. j. ischémiu myokardu, arytmiu, kongestívne zlyhávanie srdca).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, liečivá na časté močenie a inkontinenciu
ATC kód: G04BD08.

Mechanizmus účinku

Solifenacín je kompetitívny špecifický antagonist cholinergných receptorov.

Močový mechúr je inervovaný parasimpatikovými cholinergnými nervami. Acetylcholín kontrahuje hladký sval detruzora prostredníctvom muskarínových receptorov, predovšetkým podtypom M₃. Farmakologické štúdie *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že solifenacín je kompetitívny inhibítor muskarínového receptora podtypu M₃. Ukázalo sa, že solifenacín je navyše špecifickým antagonistom muskarínových receptorov – vykazuje nízku alebo žiadnu afinitu vo vzťahu k rôznym iným testovaným receptorom a testovaným iónovým kanálom.

Farmakodynamické účinky

Dospelí:

Liečba liekom Vesicare v dávkach 5 mg a 10 mg denne bola predmetom niekoľkých dvojito zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaní, ktorých sa zúčastnili muži a ženy s hyperaktívnym močovým mechúrom.

Podľa nižšie uvedenej tabuľky obe dávky – 5 mg a 10 mg – lieku Vesicare spôsobili štatisticky významné zlepšenia primárnych a sekundárnych ukazovateľov v porovnaní s placebom. Účinnosť lieku sa prejavila do jedného týždňa od začatia liečby a stabilizovala sa v priebehu 12 týždňov. Dlhodobá otvorená štúdia dokázala, že účinnosť pretrvávala najmenej počas 12 mesiacov. Po 12 týždňoch liečby došlo približne u 50 % pacientov, ktorí pred liečbou trpeli inkontinenciou, k vymiznutiu inkontinencie a navyše sa u 35 % pacientov dosiahlo zníženie frekvencie močenia na menej než 8-krát za deň. Liečenie príznakov hyperaktívneho močového mechúra malo prínos aj z hľadiska hodnotenia kvality života, napríklad na celkové vnímanie zdravia, vnímanie inkontinencie, funkčné obmedzenia, fyzické obmedzenia, spoločenské obmedzenia, emócie, závažnosť symptómov, úroveň závažnosti a spánok/vitalitu.

Výsledky (súhrn údajov) štyroch kontrolovaných štúdií fázy 3 s liečbou trvajúcou 12 týždňov.

	placebo	Vesicare 5 mg jedenkrát denne	Vesicare 10 mg jedenkrát denne	tolterodín 2 mg dvakrát denne
Počet močení/24 h				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	11,9	12,1	11,9	12,1
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	1,4	2,3	2,7	1,9
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
počet	1 138	552	1 158	250
hodnota p*		< 0,001	< 0,001	0,004
Počet epizód nutkania na močenie/24 h				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	6,3	5,9	6,2	5,4
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	2,0	2,9	3,4	2,1
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
počet	1 124	548	1 151	250
hodnota p*		< 0,001	< 0,001	0,031
Počet epizód inkontinencie/24 h				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	2,9	2,6	2,9	2,3
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	1,1	1,5	1,8	1,1
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
počet	781	314	778	157
hodnota p*		< 0,001	< 0,001	0,009
Počet epizód nočného močenia/24 h				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	1,8	2,0	1,8	1,9
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	0,4	0,6	0,6	0,5
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
počet	1 005	494	1 035	232
hodnota p*		0,025	< 0,001	0,199
Vymočený objem/močenie				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Priemerné zvýšenie v porovnaní s úvodným vyšetrením	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
počet	1 135	552	1 156	250
hodnota p*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Počet vložiek/24 h				
Priemerná hodnota pri úvodnom vyšetrení	3,0	2,8	2,7	2,7
Priemerné zníženie v porovnaní s úvodným vyšetrením	0,8	1,3	1,3	1,0
% zmena v porovnaní s úvodným vyšetrením	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
počet	238	236	242	250
hodnota p*		< 0,001	< 0,001	0,010

Poznámka: V 4 pivotných štúdiách sa použil Vesicare 10 mg a placebo. V 2 zo 4 štúdií sa použil taktiež Vesicare 5 mg a v jednej štúdií sa použil tolterodín 2 mg dvakrát denne.

V jednotlivých štúdiách sa nehodnotili všetky parametre a liečené skupiny. Preto sa uvedený počet pacientov môže v závislosti od parametrov a od liečených skupín líšiť.

* Hodnota p znamená párové porovnanie s placebom.

Pediatrická populácia:

Hyperaktívny močový mechúr

Deti a dospievajúci (vo veku 5 rokov a starší):

Liečba perorálnou suspenziou Vesicare sa skúmala v dvoch klinických štúdiách. Uskutočnila sa 12-týždňová dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia (905-CL-076)

u 189 pediatrických pacientov s OAB (73 detí vo veku od 5 do 11 rokov a 22 dospelých vo veku 12 až 17 rokov bolo liečených solifenacínom). Po tejto štúdiu nasledovala 40-týždňová dlhodobá, rozšírená, otvorená štúdia (905-CL-077) u 148 pediatrických pacientov (119 detí a 29 dospelých bolo liečených solifenacínom). V oboch štúdiách sa u väčšiny pacientov dávka titrovala do dávky upravenej podľa hmotnosti, ekvivalentnej 10 mg u dospelých.

V štúdiu 905-CL-076 nepreukázala perorálna suspenzia Vesicare v porovnaní s placebom v celkovej populácii štatisticky významné zlepšenie primárneho ukazovateľa – priemerného objemu vymočeného v rámci jedného močenia.

Čo sa týka tohto primárneho ukazovateľa, štatisticky významný rozdiel sa pozoroval u detí (vo veku 5 až 11 rokov). Štatisticky významné zlepšenie sa nepozorovalo pri sekundárnych ukazovateľoch – frekvencia močenia, počet epizód inkontinencie za deň a počet suchých dní za týždeň. Pre celé testované rozmedzie dávky neboli hlásené žiadne neočakávané ani neuvedené nežiaduce účinky.

V nasledujúcej rozšírenej otvorenej štúdiu neboli hlásené žiadne neočakávané ani neuvedené nežiaduce účinky. Bezpečnostný profil solifenacínu u pediatrických pacientov bol počas dlhobohkej expozície porovnateľný s bezpečnostným profilom u dospelých.

Neurogénna hyperaktivita detruzora

Deti a dospelí (vo veku 6 mesiacov až menej ako 18 rokov):

Perorálna suspenzia Vesicare sa hodnotila v dvoch 52-týždňových otvorených štúdiách postupnej titrácie dávky s kontrolou podľa východiskového stavu zameraných na liečbu neurogénnej hyperaktivity detruzora (neurogenic detrusor overactivity, NDO) u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až menej ako 18 rokov (štúdie 905-CL-074 a 905-CL-047).

V štúdiu 905-CL-074 sa perorálnou suspenziou Vesicare liečili celkom 4 účastníci vo veku 6 mesiacov až menej ako 2 roky a 19 účastníkov vo veku 2 roky až menej než 5 rokov, zatiaľ čo v štúdiu 905-CL-047 sa perorálnou suspenziou Vesicare liečilo celkom 76 účastníkov vo veku 5 rokov až menej než 18 rokov.

V oboch štúdiách bola primárnym ukazovateľom zmena maximálnej cystometrickej kapacity (maximum cystometric capacity, MCC) po 24 týždňoch liečby perorálnou suspenziou Vesicare v porovnaní s východiskovým stavom. Deti liečené perorálnou suspenziou Vesicare mali po 24 týždňoch liečby v porovnaní s východiskovým stavom štatisticky významný nárast MCC. Stupeň pozorovaných zmien primárnych aj sekundárnych ukazovateľov bol u detí (5 rokov až menej ako 12 rokov) a dospelých (12 až menej ako 18 rokov) porovnateľný.

Výsledky primárneho ukazovateľa v klinických štúdiách s perorálnou suspenziou Vesicare u pediatrických pacientov s NDO sú uvedené v tabuľke nižšie. Účinky liečby pretrvávali počas 52 týždňov.

Zmena pri perorálnej suspenzii Vesicare po 24 týždňoch v porovnaní s východiskovým stavom

Parameter	Vek 6 mesiacov až menej než 5 rokov priemer (SD, n)	Vek 5 rokov až menej než 18 rokov priemer (SD, n)
Primárny ukazovateľ		
Maximálna cystometrická kapacita (ml)		
Východiskový stav	92,3 (38,2; 21)	223,7 (132,9; 55)
24. týždeň	129,4 (40,2; 21)	279,1 (126,8; 49)
Zmena oproti s východiskovému stavu	37,0 (35,9; 21)	57,2 (107,7; 49)
	p = < 0,001	p = < 0,001
	95 % CI: 20,7; 53,4	95 % CI: 26,3; 88,1

Sekundárne urodynamické merania tiež preukázali po 24 týždňoch v oboch vekových skupinách zlepšenie v porovnaní s východiskovým stavom. U účastníkov vo veku 6 mesiacov až menej ako 5 rokov sa zvýšila kompliance močového mechúra (priemerná zmena: 5,1 ml/cmH₂O; SD: 6,82; 95 % CI: 2,0; 8,2), znížil sa počet hyperaktívnych kontrakcií > 15 cmH₂O (priemerná zmena: -7,0; SD: 8,6; 95 % CI: -11,0; -3,1) a zlepšil sa objem močového mechúra do prvej kontrakcie detruzora > 15 cmH₂O vyjadrený ako % očakávanej kapacity močového mechúra (medián východiskového stavu: 38,00 %; medián po 24 týždňoch 99,89 %). U účastníkov vo veku 5 rokov až menej ako 18 rokov sa zvýšila kompliance močového mechúra (priemerná zmena: 9,1 ml/cmH₂O; SD: 28,6; 95 % CI: 1,0; 17,2), znížil sa počet hyperaktívnych kontrakcií > 15 cmH₂O (priemerná zmena: -2,3; SD: 5,1; 95 % CI: -3,7; -0,8) a zlepšil sa objem močového mechúra do prvej kontrakcie detruzora > 15 cmH₂O vyjadrený ako % očakávanej kapacity močového mechúra (medián východiskového stavu: 28,25 %; medián po 24 týždňoch 58,28 %).

Ďalšie merania vychádzajúce z denníka preukázali po 24 týždňoch v oboch vekových skupinách zlepšenie v porovnaní s východiskovým stavom. U účastníkov vo veku 6 mesiacov až menej ako 5 rokov sa zvýšil priemerný maximálny denný katetrizovaný objem (priemerná zmena: 40,3 ml; SD: 50,0; 95 % CI: 16,2; 64,4) a klesol priemerný počet období medzi čistou intermitentnou katetризáciou s obdobiami inkontinencie počas 24 hodín (priemerná zmena: -1,31; SD: 1,35; 95 % CI: -1,99; -0,64). U účastníkov vo veku 5 až menej ako 18 rokov sa zvýšil priemerný maximálny denný katetrizovaný objem (priemerná zmena: 67,45 ml; SD: 88,07; 95 % CI: 42,68; 92,22) a klesol priemerný počet epizód inkontinencie počas 24 hodín (priemerná zmena: -1,60; SD: 2,04; 95 % CI: -2,18; -1,03).

Liečba perorálnou suspenziou Vesicare u detí a dospelých bola dobre znášaná pri všetkých úrovniach dávky. V porovnaní so známym bezpečnostným profilom solifenacínu u dospelých sa nezistili žiadne nové bezpečnostné riziká.

U detí a dospelých nie sú dostupné žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa liečby NDO trvajúcej viac ako jeden rok.

U pediatrických pacientov s NDO mladších ako 2 roky nie sú dostatočné klinické skúsenosti. U pediatrických pacientov s NDO mladších ako 6 mesiacov sa klinické štúdie nevykonali.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U dospelých sa po perorálnom užití solifenacínu dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) po 4 až 12 hodinách. t_{max} nezávisí od dávky. C_{max} a plocha pod krivkou (AUC) rastú proporcionálne s dávkou v rozmedzí 5 až 40 mg. Absolútna biologická dostupnosť je približne 90 %.

Príjem potravy neovplyvňuje C_{\max} ani AUC solifenacínu.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem solifenacínu po intravenóznom podaní je približne 600 l. Solifenacín sa značne (približne z 98 %) viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na α_1 -kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

Solifenacín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Okrem toho existujú aj alternatívne cesty metabolizácie, ktoré môžu prispieť k metabolizmu solifenacínu. Systémový klírens solifenacínu je približne 9,5 l/h a terminálny polčas solifenacínu je 45 – 68 hodín. Po perorálnom užití bol okrem solifenacínu v plazme identifikovaný jeden farmakologicky aktívny (4R-hydroxysolifenacín) a tri inaktívne metabolity (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacínu).

Eliminácia

Po jednorazovom podaní 10 mg [^{14}C -značeného]-solifenacínu sa v priebehu 26 dní približne 70 % rádioaktivity detegovalo v moči a 23 % v stolici. V moči zodpovedá približne 11 % rádioaktivity nezmenenému liečivu, približne 18 % metabolitu N-oxid, 9 % metabolitu 4R-hydroxy-N-oxid a 8 % 4R-hydroxy-metabolitu (aktívny metabolit).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je v rozmedzí terapeutických dávok lineárna.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od veku pacienta. Štúdie u starších pacientov dokázali, že expozícia solifenacínu, vyjadrená vo forme AUC, bola po podaní solifenacíniumsuccinátu (5 mg a 10 mg jedenkrát denne) podobná u zdravých starších jedincov (vo veku 65 až 80 rokov) a u zdravých mladých jedincov (vo veku do 55 rokov). U starších jedincov bola absorpcia – stredná hodnota jej rýchlosti vyjadrená ako t_{\max} – mierne pomalšia a terminálny polčas bol približne o 20 % dlhší. Tieto mierne odchýlky sa nepovažujú za klinicky významné.

Deti a dospievajúci (vo veku 2 až 18 rokov)

Farmakokinetika solifenacínu po podaní dávky upravenej podľa hmotnosti bola u detí a dospievajúcich s OAB (vo veku 5 rokov a starších) a NDO (vo veku 2 až 18 rokov) podobná farmakokinetike u dospelých, u ktorých sa dávka upravila podľa hmotnosti – t_{\max} a $t_{1/2}$ boli mierne kratšie; tieto rozdiely sa nepovažovali za klinicky významné.

Pohlavie

Pohlavie nemá vplyv na farmakokinetiku solifenacínu.

Rasa

Rasa nemá vplyv na farmakokinetiku solifenacínu.

Porucha funkcie obličiek

AUC a C_{\max} solifenacínu neboli u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi významne odlišné. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) bola expozícia solifenacínu významne vyššia než u kontrolnej skupiny, pričom došlo k nárastu C_{\max} o približne 30 %, AUC o viac než 100 % a $t_{1/2}$ o viac než 60 %. Medzi klírensom kreatinínu a klírensom solifenacínu sa pozoroval štatisticky významný vzťah.

U hemodialyzovaných pacientov sa farmakokinetika neskúmala.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa C_{max} nezmenila, ale AUC sa zvýšila o 60 % a $t_{1/2}$ sa zdvojnásobil. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika solifenacínu neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, fertility, vývinu embrya a plodu, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývinu u myši spôsobilo podávanie solifenacínu matke počas laktácie klinicky významné, od dávky závislé zníženie miery prežitia po narodení, nižšiu hmotnosť mláďat a pomalší fyzický vývin mláďat. Zvýšená mortalita závislá od dávky a bez predchádzajúcich klinických prejavov sa vyskytla u mláďat myši, ktoré boli liečené od 10. alebo 21. dňa po narodení dávkami, ktoré dosiahli farmakologický účinok; u oboch skupín bola mortalita vyššia ako u dospelých jedincov. U mláďat myši liečených od 10. dňa po narodení bola expozícia v plazme vyššia než u dospelých myši; od 21. dňa po narodení bola systémová expozícia porovnateľná s expozíciou u dospelých myši. Klinický dopad zvýšenej mortality u mláďat myši nie je známy. Perorálny roztok Vesicare neprekázal v testoch na králikoch potenciál pre iritáciu očí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polakrilín draselný
metylparahydroxybenzoát (E218)
propylparahydroxybenzoát (E216)
propylénglykol (E1520)
30 % emulzia simetikónu [simetikón, polyetylénglykol sorbitan tristearát (E436), metylcelulóza (E461), polyetylénglykol-stearát, glyceridy, xantánová guma (E415), kyselina benzoová (E210), kyselina sorbová (E200), kyselina sírová (E513) a voda]
karbomér
xylitol (E967)
acesulfam draselný (E950)
prírodná pomarančová príchuť [pomarančové esenciálne oleje, prírodné dochucovadlá, etanol, propylénglykol (E1520), butylovaný hydroxyanizol (E320) a voda]
hydroxid sodný
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi ani potravinami.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Perorálna suspenzia sa môže uchovávať do 28 dní po prvom otvorení fľaše.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Perorálnu striekačku uchovávajúte v čistých a suchých podmienkach a chráňte pred slnečným žiarením a teplom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

150 ml perorálnej suspenzie Vesicare v žltohnedej polyetyléntereftalátovej (PET) fľaši s detským bezpečnostným, polyetylénovo-polypropylénovým uzáverom s vysokou hustotou s celulóзовým a vinylovým tesnením, zabalené v škatuli. Pomôcky na dávkovanie a podávanie sú zabalené v škatuli: 5 ml perorálna striekačka a adaptér, ktorý sa zatláča do hrdla fľaše.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Perorálna striekačka dodávaná s perorálnou suspenziou Vesicare sa musí používať s adaptérom na odmeranie správnej dávky.

Príprava na prvé použitie fľaše s perorálnou suspenziou Vesicare

1. Dôkladne si umyte ruky.
2. Otvorte škatuľu a vyberte fľašu, striekačku a adaptér.
3. Položte fľašu na rovný povrch a odstráňte uzáver.
4. Pevne zatlačte adaptér do hrdla fľaše.
5. Uistite sa, že je vrchná časť adaptéra v jednej rovine s vrchnou časťou hrdla fľaše.
6. Adaptér má zostať v hrdle fľaše až do konca 28-dňovej doby použiteľnosti.
7. Vráťte uzáver späť na fľašu.

Pred každým perorálnym podaním

1. Dôkladne si umyte ruky.
2. Minimálne 20-krát pretrepte fľašu s perorálnou suspenziou Vesicare.
3. Odstráňte uzáver z fľaše a skontrolujte, či sa v hrdle fľaše nachádza adaptér. Zasúvajte špičku perorálnej striekačky do stredu otvoru adaptéra fľaše až dotedy, kým nebude pevne na mieste.
4. Opatrne prevráťte fľašu a striekačku, pričom dbajte na to, aby adaptér zostal na mieste.
5. Z prevrátenej fľaše naťahujte množstvo predpísané lekárom pomalým vyťahovaním piestu striekačky.
6. Ak omylom natiahnete príliš veľa lieku, nadbytočné množstvo zlikvidujte.
7. Skontrolujte, či sa v striekačke nenachádzajú vzduchové bubliny. Ak sa objaví vzduchová bublina, odstráňte ju zatlačením piestu nahor.
8. Ponechajte striekačku na mieste a vráťte fľašu do pôvodnej polohy, pričom dbajte na to, aby sa piest striekačky nepohol. Opatrne vyberte striekačku z adaptéra. Adaptér má zostať na svojom mieste.
9. Skontrolujte, či ste odmerali správnu dávku. Vložte striekačku do úst a opatrne zatlačte piest, čím sa liek podá pacientovi.
10. Po podaní lieku zatvorte fľašu uzáverom.
11. Striekačku umyte teplou vodou. Nechajte ju vyschnúť.

Poznámka: Ak pacient potrebuje dávku > 5 ml, pred opätovným použitím opláchnite špičku striekačky teplou vodou.

Čistenie perorálnej striekačky

Po použití očistite perorálnu striekačku iba teplou vodou.

Perorálna striekačka sa môže používať počas celej 28-dňovej doby použiteľnosti od prvého otvorenia (pozri časť 6.3).

Likvidácia

Fľaša, striekačka, adaptér a všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Všetok liek, ktorý zostal po uplynutí 28 dní od otvorenia fľaštičky, zlikvidujte. Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma s.r.o.
Rohanské nábřeží 678/29
186 00 Praha 8 - Karlín
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

73/0423/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. októbra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023