

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Vesicare 1 mg/ml oralna suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vesicare oralna suspenzija sadrži 1 mg/ml solifenacinsukcinata, što odgovara 0,75 mg/ml solifenacina.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Benzoatna kiselina (E210) 0,015 mg,  
Metilparahidroksibenzoat (E218) 1,6 mg/ml,  
Propilenglikol (E1520) 20 mg/ml,  
Propilparahidroksibenzoat (E216) 0,2 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži 48,4 mg alkohola (etanola) po maksimalnoj dozi od 10 ml. Etanol potječe iz prirodne arome naranče.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela do bjelkasta, vodena, homogena suspenzija okusa naranče.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih*

Vesicare oralna suspenzija indicirana je za simptomatsko liječenje urgentne inkontinencije i/ili povećane učestalosti mokrenja i neodgodive potrebe za mokrenjem u bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (PAMM).

##### *Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora*

Vesicare oralna suspenzija indicirana je za liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 18 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### **Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur**

Odrasli, uključujući starije osobe:

Preporučena doza je 5 mg (5 ml) solifenacinsukcinata jednom dnevno. Prema potrebi, doza se može povećati na 10 mg (10 ml) solifenacinsukcinata jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija:

Djelotvornost lijeka Vesicare u djece i adolescenata s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom nije ustanovljena. Stoga se Vesicare ne smije primjenjivati za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

## Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora

Pedijatrijska populacija (2 do 18 godina):

Preporučena doza Vesicare oralne suspenzije određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika. Liječenje treba započeti preporučenom početnom dozom. Nakon toga se doza može povećavati do najniže učinkovite doze. Ne smije se premašiti maksimalna doza. Tijekom dugotrajnog liječenja potrebno je periodički ocjenjivati je li bolesniku potreban nastavak liječenja ili prilagodba doze, i to najmanje jednom godišnje ili češće ako je tako indicirano. Doze sukladne tjelesnoj težini bolesnika navedene su u sljedećoj tablici.

Raspon tjelesne težine (kg)	Početna doza (ml) § <sup>1</sup>	Maksimalna doza (ml) § <sup>2</sup>
9 do 15	2	4
>15 do 30	3	5
>30 do 45	3	6
>45 do 60	4	8
>60	5	10

§ Koncentracija Vesicare oralne suspenzije iznosi 1 mg/ml.

<sup>1</sup> Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže ekvivalentna onoj nakon primjene doze od 5 mg na dan u odraslih

<sup>2</sup> Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže ekvivalentna onoj nakon primjene doze od 10 mg na dan u odraslih

Vesicare oralnu suspenziju treba uzimati jednom dnevno kroz usta.

Vesicare oralna suspenzija ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 2 godine.

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina > 30 ml/min). Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) treba pažljivo liječiti te ne smiju dobivati više od 5 mg (5 ml) jednom dnevno (odrasli), odnosno ne više od početne doze (djeca i adolescenti) (vidjeti dio 5.2).

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Nije potrebna nikakva prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre. Bolesnike s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost od 7 do 9) treba pažljivo liječiti te ne smiju dobivati više od 5 mg (5 ml) jednom dnevno (odrasli), odnosno ne više od početne doze (djeca i adolescenti) (vidjeti dio 5.2).

### *Snažni inhibitori citokroma P450 3A4*

Tijekom istodobnog liječenja s ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4, npr. ritonaviro, nelfinavirom, itrakonazolom, najviša doza Vesicare oralne suspenzije mora biti ograničena na 5 mg (5 ml) (odrasli), odnosno na početnu dozu (djeca i adolescenti) (vidjeti dio 4.5).

### Način primjene

Vesicare oralna suspenzija uzima se kroz usta nakon čega je potrebno popiti čašu vode. Ne smije se uzimati s hranom i/ili drugim pićima. Uzimanje sa hranom i/ili pićima može dovesti do oslobađanja solifenacina u ustima, što izaziva gorak okus i osjećaj utrnulosti u ustima.

Potrebno je koristiti štrcaljku za usta i nastavak za bocu koji su priloženi uz Vesicare oralnu suspenziju kako bi se odmjerila točna doza (vidjeti dio 6.6).

### **4.3. Kontraindikacije**

Kada se koristi za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, solifenacin je kontraindiciran u bolesnika s retencijom mokraće.

Kada se koristi za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura ili neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora, solifenacin je kontraindiciran u:

- bolesnika s teškim stanjima probavnog sustava (uključujući toksični megakolon), mijastenijom gravis ili glaukomom uskog kuta, te u bolesnika kod kojih postoji rizik od tih stanja.
- bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili bilo koji od pomoćnih sastojaka lijeka (nabrojanih u dijelu 6.1).
- bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2)
- bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2)
- bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre, koji se liječe snažnim inhibitorom CYP3A4, npr. ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja solifenacinom, potrebno je provjeriti druge uzroke čestog mokrenja (zatajenje srca ili bolest bubrega). Ako je prisutna infekcija mokraćnog sustava, potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju.

Solifenacin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s:

- klinički značajnom opstrukcijom istjecanja mokraće iz mjehura ako se ne provodi čista intermitentna kateterizacija, zbog rizika od retencije mokraće.
- opstruktivnim poremećajima probavnog sustava.
- rizikom od smanjenog motiliteta probavnog sustava.
- teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min), i u ovih bolesnika doze ne smiju biti više od 5 mg (5 ml) za odrasle, odnosno ne više od početne doze za djecu i adolescente (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh zbroj bodova od 7 do 9), i u ovih bolesnika doze ne smiju biti više od 5 mg (5 ml) za odrasle, odnosno ne više od početne doze za djecu i adolescente (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- koji istodobno uzimaju snažni inhibitor CYP3A4, npr. ketokonazol, i u ovih bolesnika doze ne smiju biti više od 5 mg (5 ml) za odrasle, odnosno ne više od početne doze za djecu i adolescente (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- hijatalnom hernijom/gastro-ezofagealnim refluksom i/ili onih koji istodobno uzimaju lijekove (poput bisfosfonata) koji mogu uzrokovati ili pogoršati upalu jednjaka.
- autonomnom neuropatijom.

Produljenje QT intervala i *Torsade de Pointes* su zapaženi u bolesnika s rizičnim faktorima kao što su već postojeći sindrom dugog QT intervala i hipokalijemija.

U nekih bolesnika koji su uzimali solifenacin javio se angioedem s opstrukcijom dišnih puteva. U slučaju pojave angioedema, treba prestati s primjenom solifenacina i primijeniti odgovarajuće liječenje i/ili poduzeti odgovarajuće mjere.

U nekih bolesnika koji su uzimali solifenacin zabilježena je anafilaktička reakcija. U bolesnika s anafilaktičkom reakcijom primjena solifenacina mora se prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje i/ili poduzeti odgovarajuće mjere.

Maksimalni učinak solifenacina može se utvrditi najranije nakon 4 tjedna.

Vesicare oralna suspenzija sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat. To može izazvati alergijske reakcije (koje mogu biti odgođene).

Vesicare oralna suspenzija sadrži 48,4 mg alkohola (etanola) po maksimalnoj dozi od 10 ml. Količina etanola u 10 ml Vesicare oralne suspenzije odgovara količini koja se nalazi u 1 ml piva (4% w/v) ili u manje od 1 ml vina (10% w/v). Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Vesicare oralna suspenzija sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

Vesicare oralna suspenzija sadrži 0,015 mg benzoatne kiseline u jednom ml što odgovara 0,15 mg / 10 ml.

Vesicare oralna suspenzija sadrži 20 mg propilenglikola u jednom ml što odgovara 200 mg / 10 ml.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Farmakološke interakcije

Istodobno liječenje s drugim lijekovima s antikolinergičkim svojstvima može dovesti do jačeg terapijskog učinka i nuspojava. Prije prijelaza na drugi antikolinergični lijek, nakon prestanka liječenja solifenacinom potrebno je napraviti vremenski razmak u trajanju oko jednog tjedna. Istodobno uzimanje agonista kolinergičkih receptora može smanjiti terapijski učinak solifenacina.

Solifenacin može smanjiti djelovanje lijekova koji potiču motilitet probavnog sustava, poput metoklopramida i cisaprida.

##### Farmakokinetičke interakcije

*In vitro* ispitivanja su pokazala da solifenacin u terapijskim koncentracijama ne inhibira CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4 dobivene iz mikrosoma ljudske jetre.

Stoga nije vjerojatno da solifenacin mijenja klirens lijekova koje metaboliziraju navedeni CYP enzimi.

##### Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku solifenacina

Solifenacin se metabolizira pomoću CYP3A4. Istodobna primjena ketokonazola (200 mg/dan), snažnog inhibitora CYP3A4, dovela je do dvostrukog povećanja AUC solifenacina, dok je primjena ketokonazola u dozi od 400 mg/dan dovela do trostrukog povećanja AUC-a solifenacina. Stoga bi najviša doza solifenacina trebala biti ograničena na 5 mg (5 ml) za odrasle, odnosno na početnu dozu za djecu i adolescente, kad se koristi istodobno s ketokonazolom ili terapijskim dozama drugih snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol) (vidjeti dio 4.2).

Istodobno liječenje solifenacinom i snažnim inhibitorom CYP3A4 je kontraindicirano u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Utjecaj indukcije enzima na farmakokinetiku solifenacina i njegovih metabolita nije ispitivano, kao ni djelovanje CYP3A4 supstrata višeg afiniteta na ekspoziciju solifenacinu. Budući da se solifenacin metabolizira pomoću CYP3A4, moguće su farmakokinetičke interakcije s drugim CYP3A4 supstratima višeg afiniteta (npr. verapamil, diltiazem) i induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin).

##### Utjecaj solifenacina na farmakokinetiku drugih lijekova

###### *Oralni kontraceptivi*

Uzimanje solifenacina nije pokazalo farmakokinetičku interakciju solifenacina na kombinirane oralne kontraceptive (etinilestradiol/levonorgestrel).

###### *Varfarin*

Uzimanje solifenacina nije promijenilo farmakokinetiku *R*-varfarina ili *S*-varfarina ili njihov utjecaj na protrombinsko vrijeme.

###### *Digoksin*

Uzimanje solifenacina nije pokazalo utjecaj na farmakokinetiku digoksina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema kliničkih podataka o ženama koje su zatrudnjele tijekom uzimanja solifenacina. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravno štetno djelovanje na plodnost, razvoj embrija/fetusa ili porod (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Potreban je oprez kod propisivanja lijeka trudnicama.

### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju solifenacina u majčino mlijeko. U miševa su se solifenacin i/ili njegovi metaboliti izlučivali u mlijeko i u mladunčadi uzrokovali o dozi ovisno nenapredovanje (vidjeti dio 5.3). Stoga tijekom dojenja treba izbjegavati uzimanje solifenacina.

### Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku solifenacina na plodnost. Kod životinja nisu uočeni učinci na plodnost.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Budući da solifenacin, poput drugih antikolinergika, može uzrokovati zamagljeni vid te (manje uobičajeno) pospanost i umor (vidjeti dio 4.8 Nuspojave), to može negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

## **4.8. Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Zbog farmakološkog djelovanja solifenacina, solifenacin može uzrokovati antikolinergičke nuspojave, najčešće blage do umjerene težine. Učestalost antikolinergičkih nuspojava je ovisna o dozi.

Najčešće prijavljena nuspojava kod primjene solifenacina bila je suhoća usta. Pojavila se u 11% bolesnika liječenih dozom od 5 mg jednom dnevno, u 22% bolesnika liječenih dozom od 10 mg jednom dnevno i u 4% bolesnika koji su dobivali placebo. Radilo se općenito o blagom obliku suhoće usta i to je samo u nekim slučajevima dovelo do prestanka liječenja. Općenito je pridržavanje liječenja bilo vrlo visoko (oko 99%) i otprilike 90% bolesnika liječenih solifenacinom završilo je cjelokupno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana.

### Tablični prikaz nuspojava

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često ≥1/10</b>	<b>Često ≥ 1/100, &lt;1/10</b>	<b>Manje često ≥ 1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Rijetko ≥ 1/10 000, &lt;1/1000</b>	<b>Vrlo rijetko &lt;1/10 000</b>	<b>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
Infekcije i infestacije			infekcija mokraćnog sustava cistitis			
Poremećaji imunološkog sustava						anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane						smanjen apetit* hiperkalijemija*
Psihijatrijski poremećaji					halucinacije* konfuzno stanje*	delirij*
Poremećaji živčanog sustava			somnolencija disgeuzija	omaglica* glavobolja*		
Poremećaji oka		zamagljeni vid	suhe oči			glaukom*
Srčani poremećaji						Torsade de Pointes* produljen QT u EKG-u*

						fibrilacija atrija palpitacije* tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			suhoća nosa			disfonija*
Poremećaji probavnog sustava	suhoća usta	konstipacija mučnina dispepsija bol u truhu	gastroezofagea lne refluksne bolesti suho grlo	opstrukcija kolona fekalna impakcija povraćanje*		ileus* abdominalna nelagoda*
Poremećaji jetre i žući						poremećaji jetre* poremećeni testovi jetrene funkcije*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			suha koža	svrbež* osip*	eritema multiforme* urtikarija* angioedem*	eksfolijativni dermatitis*
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva						mišićna slabost*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			otežano mokrenje	retencija urina		oštećenje bubrega*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			umor periferni edemi			

\*primijećene nakon stavljanja lijeka u promet

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost solifenacin oralne suspenzije ocijenjena je u dvama otvorenim ispitivanjima u 95 pedijatrijskih bolesnika s neurogenom prekomjernom aktivnošću detruzora u dobi od 2 do manje od 18 godina. Česte nuspojave opažene u pedijatrijskoj populaciji s neurogenom prekomjernom aktivnošću detruzora su: konstipacija, suhoća usta, bol u abdomenu, somnolencija, infekcija mokraćnog sustava, pozitivan nalaz bakterija i produljenje QT intervala. Incidencija konstipacije u bolesnika liječenih solifenacin oralnom suspenzijom bila je veća u skupini koja je primala maksimalnu dozu u odnosu na skupinu koja je primala početnu dozu.

U pedijatrijskih bolesnika s neurogenom prekomjernom aktivnošću detruzora nisu prijavljene ozbiljne nuspojave. Najčešća nupojava koja je dovela do povlačenja iz ispitivanja bilo je produljenje QT intervala.

Sveukupno je sigurnosni profil lijeka u djece i adolescenata sličan onome opaženom u odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

### 4.9. Predoziranje

#### Simptomi

Predoziiranje sa solifenacinom može uzrokovati teške antikolinergičke učinke. Najviša doza solifenacina slučajno dana jednom bolesniku u razdoblju od 5 sati iznosila je 280 mg i uzrokovala je promjene u mentalnom statusu koje nisu zahtijevale hospitalizaciju.

#### Liječenje

U slučaju predoziranja solifenacinom, bolesnika treba liječiti aktivnim ugljenom. Ispiranje želuca je korisno ako se provede unutar 1 sata, ali ne treba inducirati povraćanje.

Kao i kod drugih antikolinergika, simptomi se mogu liječiti na sljedeći način:

- teške središnje antikolinergičke učinke poput halucinacija ili izraženog uzbuđenja: liječiti fizostigminom ili karbakolom,
- konvulzije ili izraženo uzbuđenje: liječiti benzodiazepinima,
- respiratorna insuficijencija: primjena umjetne respiracije,
- tahikardija: liječiti beta-blokatorima,
- urinarna retencija: liječiti kateterizacijom,
- midrijaza: liječiti pilokarpin kapima za oči i/ili staviti bolesnika u tamnu prostoriju.

Kao i kod drugih antimuskarinskih lijekova, u slučaju predoziranja potrebno je posvetiti posebnu pozornost bolesnicima u kojih je poznat rizik od produljenja QT intervala (tj. hipokalemija, bradikardija i istodobna primjena lijekova za koje je poznato da mogu produljiti QT interval) i s relevantnim već postojećim bolestima srca (tj. ishemijom miokarda, aritmijom, kongestivnim zatajenjem srca).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, lijekovi za učestalo mokrenje i inkontinenciju, ATK oznaka: G04BD08.

#### Mehanizam djelovanja

Solifenacin je kompetitivni, specifični antagonist kolinergičkih receptora.

Mokraćni mjehur inerviraju parasimpatički kolinergički živci. Acetilholin steže glatki mišić detruzora preko muskarinskih receptora, od kojih je prvenstveno uključen podtip M<sub>3</sub>. *In vitro* i *in vivo* farmakološka ispitivanja pokazuju da je solifenacin kompetitivni inhibitor muskarinskog receptora podtipa M<sub>3</sub>. Osim toga, solifenacin se pokazao specifičnim antagonistom za muskarinske receptore budući da je pokazao mali ili nikakav afinitet za različite druge receptore i ionske kanale koji su ispitivani.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Odrasli:*

Liječenje lijekom Vesicare u dozama od 5 mg i 10 mg dnevno je ispitivano u više dvostruko slijepih, randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja na muškarcima i ženama s prekomjerno aktivnim mjehurom.

Kao što je prikazano u donjoj tablici, i doze od 5 mg i od 10 mg lijeka Vesicare dovele su do statistički značajnog poboljšanja primarnog i sekundarnog ishoda u usporedbi s placebom. Djelotvornost lijeka je

uočena unutar jednog tjedna od početka liječenja i stabilizirala se kroz razdoblje od 12 tjedana. Dugotrajno otvoreno ispitivanje je pokazalo da je djelotvornost održana najmanje 12 mjeseci. Nakon 12 tjedana liječenja, oko 50% bolesnika koji su prije terapije bolovali od inkontinencije nije imalo epizode inkontinencije a pored toga 35% bolesnika je postiglo učestalost mikturicije od manje od 8 mikturicija dnevno. Liječenje simptoma prekomjerno aktivnog mjehura dovodi i do korisnih učinaka na niz mjera kvalitete života, kao što je opća percepcija zdravstvenog stanja, utjecaj inkontinencije, ograničenja u izvršavanju uloga, fizička ograničenja, društvena ograničenja, emocije, težina simptoma, mjere težine i san/energiju.

*Rezultati (spojeni podaci) četiri kontrolirana ispitivanja faze 3 s terapijom u trajanju od 12 tjedana*

	<b>Placebo</b>	<b>Vesicare 5 mg jednom dnevno</b>	<b>Vesicare 10 mg jednom dnevno</b>	<b>Tolterodin 2 mg dvaput dnevno</b>
<b>Broj mikturicija/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	11,9	12,1	11,9	12,1
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	1,4	2,3	2,7	1,9
% promjene od početne vrijednosti	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1 138	552	1 158	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Broj hitnih epizoda/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	6,3	5,9	6,2	5,4
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	2,0	2,9	3,4	2,1
% promjene od početne vrijednosti	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1 124	548	1 151	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Broj epizoda inkontinencije/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	2,9	2,6	2,9	2,3
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	1,1	1,5	1,8	1,1
% promjene od početne vrijednosti	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Broj epizoda nokturije/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	1,8	2,0	1,8	1,9
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	0,4	0,6	0,6	0,5
% promjene od početne vrijednosti	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1 005	494	1 035	232
p-vrijednost*		0,025	<0,001	0,199
<b>Ispražnjeni volumen/mikturicija</b>				
Srednja početna vrijednost	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Srednje povećanje od početne vrijednosti	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% promjene od početne vrijednosti	(5%)	(21 %)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	<0,001



<b>Broj uložaka/24 sata</b>				
Srednja početna vrijednost	3,0	2,8	2,7	2,7
Srednje smanjenje od početne vrijednosti	0,8	1,3	1,3	1,0
% promjene od početne vrijednosti	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-vrijednost*		<0,001	<0,001	<0,010

**Napomena:** U 4 ključna ispitivanja primijenjeni su Vesicare 10 mg i placebo. U 2 od 4 ispitivanja primijenjen je Vesicare 5 mg, a jedno od ispitivanja obuhvatilo je tolterodin 2 mg dvaput dnevno. U svakom pojedinom ispitivanju nisu procijenjeni svi parametri i terapijske skupine. Stoga, broj navedenih bolesnika može odstupati prema parametru i terapijskoj skupini.

\* P-vrijednost za usporedbu s placebom u paru.

#### Pedijatrijska populacija:

##### Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur

###### *Djeca i adolescenti (5 godina i stariji):*

Liječenje Vesicare oralnom suspenzijom je ispitivano u dva klinička ispitivanja. 12-tjedno dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje (905-CL-076) provedeno je na 189 pedijatrijskih bolesnika s prekomjerno aktivnim mjehurom (73 djece u dobi od 5 do 11 godina i 22 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina bilo je liječeno solifenacinom). Nakon toga, slijedilo je 40-tjedno dugotrajno otvoreno produženo ispitivanje (905-CL-077) na 148 pedijatrijskih bolesnika (119 djece i 29 adolescenata bilo je liječeno solifenacinom). U oba ispitivanja, većina bolesnika bila je titrirana do doze ekvivalentne dozi od 10 mg u odraslih.

U ispitivanju 905-CL-076, Vesicare oralna suspenzija nije pokazala statistički značajno poboljšanje primarnih ishoda srednjeg volumena ispražnjenja po mikturiciji u usporedbi sa placebom u ukupnoj populaciji. Kod djece (5 do 11 godina starosti) statistički značajne razlike bile su uočene kod primarnih ishoda. Kod sekundarnih ishoda frekvencije mikturicija, broja epizoda inkontinencija na dan i broja suhih dana na tjedan, nisu uočena statistički značajna poboljšanja. Tijekom čitavog ispitivanog razdoblja, nije bilo neočekivanih niti neuvrštenih štetnih događaja za cijeli ispitivani raspon doza.

U otvorenom produženom ispitivanju, nije bilo neočekivanih niti neuvrštenih štetnih događaja. Sigurnosni profil solifenacina kod pedijatrijskih bolesnika tijekom dugotrajne izloženosti bio je usporediv sa onim zabilježenim kod odraslih osoba.

##### Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora

###### *Djeca i adolescenti (6 mjeseci do manje od 18 godina):*

Vesicare oralna suspenzija ispitivala se u dva 52 tjedna, otvorena, sekvencijska ispitivanja titracije doze kontrolirana početnim vrijednostima, za liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina (ispitivanja 905-CL-074 i 905-CL-047).

U ispitivanju 905-CL-074 ukupno je 4 ispitanika u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine i 19 ispitanika u dobi do 2 do manje od 5 godina primalo liječenje Vesicare oralnom suspenzijom, dok je u ispitivanju 905-CL-047 ukupno 76 ispitanika u dobi od 5 do manje od 18 godina primalo liječenje Vesicare oralnom suspenzijom.

U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda bila promjena maksimalnog cistometrijskog kapaciteta od početne vrijednosti nakon 24 tjedna liječenja Vesicare oralnom suspenzijom. U djece liječenje Vesicare oralnom suspenzijom je nakon 24 tjedna liječenja zabilježeno statistički značajno povećanje maksimalnog cistometrijskog kapaciteta u odnosu na početne vrijednosti. Opseg opaženih promjena i u primarnoj i u sekundarnoj mjeri ishoda bio je usporediv kod djece (5 do manje od 12 godina) i adolescenata (12 do manje od 18 godina).

Rezultati za primarnu mjeru ishoda u kliničkim ispitivanjima Vesicare oralne suspenzije u pedijatrijskih bolesnika s neurogenom prekomjernom aktivnošću detruzora prikazani su u sljedećoj tablici. Učinci liječenja održali su se tijekom 52 tjedna.

*Promjena od početnih vrijednosti do 24. tjedna uz Vesicare oralnu suspenziju*

Parametar	Dob: 6 mjeseci do manje od 5 godina Srednja vrijednost (SD, n)	Dob: 5 do manje od 18 godina Srednja vrijednost (SD, n)
<b>Primarna mjera ishoda Endpoint</b>		
Maksimalni cistometrijski kapacitet (ml)		
Početna vrijednost	92,3 (38,2; 21)	223,7 (132,9; 55)
24. tjedan	129,4 (40,2; 21)	279,1 (126,8; 49)
Promjena od početne vrijednosti	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

SD, standardno odstupanje

Sekundarna urodinamička mjerenja također su pokazala poboljšanje od početnih vrijednosti do vrijednosti u 24. tjednu u obje dobne skupine. U ispitanika u dobi od 6 mjeseci do manje od 5 godina povećala se usklađenost (engl. *compliance*) mokraćnog mjehura (srednja vrijednost promjene: 5,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 6,82; 95% CI: 2,0; 8,2), smanjio se broj prekomjernih kontrakcija > 15 cmH<sub>2</sub>O (srednja vrijednost promjene: -7,0; SD: 8,6; 95% CI: -11,0; -3,1), a volumen mjehura prije prve kontrakcije detruzora > 15 cmH<sub>2</sub>O, izražen kao % očekivanog kapaciteta mjehura, se poboljšao (početni medijan vrijednosti: 38,00%; medijan vrijednosti u 24. tjednu: 99,89%). U ispitanika u dobi od 5 do manje od 18 godina povećala se usklađenost mokraćnog mjehura (srednja vrijednost promjene: 9,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 28,6; 95% CI: 1,0; 17,2), smanjio se broj prekomjernih kontrakcija > 15 cmH<sub>2</sub>O (srednja vrijednost promjene: -2,3; SD: 5,1; 95% CI: -3,7; -0,8), a volumen mjehura prije prve kontrakcije detruzora > 15 cmH<sub>2</sub>O, izražen kao % očekivanog kapaciteta mjehura, se poboljšao (početni medijan vrijednosti: 28,25%; medijan vrijednosti u 24. tjednu: 58,28%).

Dodatna mjerenja utemeljena na dnevniku mokrenja pokazala su poboljšanje od početnih vrijednosti do vrijednosti u 24. tjednu u obje dobne skupine. U ispitanika u dobi od 6 mjeseci do manje od 5 godina prosječan dnevni maksimalni kateterizirani volumen se povećao (srednja vrijednost promjene: 40,3 ml; SD: 50,0; 95% CI: 16,2; 64,4), a prosječan broj razdoblja između čistih intermitentnih kateterizacija s epizodama inkontinencije u 24 sata se smanjio (srednja vrijednost promjene: -1,31; SD: 1,35; 95% CI: -1,99, -0,64). U ispitanika u dobi od 5 do manje od 18 godina prosječan dnevni maksimalni kateterizirani volumen se povećao (srednja vrijednost promjene: 67,45 ml; SD: 88,07; 95% CI: 42,268; 92,22), a prosječan broj razdoblja između čistih intermitentnih kateterizacija s epizodama inkontinencije u 24 sata se smanjio (srednja vrijednost promjene: -1,60; SD: 2,04; 95% CI: -2,18, -0,103).

Djeca i adolescenti dobro su podnosili liječenje Vesicare oralnom suspenzijom pri svim razinama doza. Nisu otkriveni novi sigurnosni problemi u odnosu na poznati sigurnosni profil solifenacina u odraslih. Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja za razdoblje dulje od jedne godine liječenja neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora u djece i adolescenata.

Kliničko iskustvo u pedijatrijskih bolesnika s neurogenom prekomjernom aktivnošću detruzora mlađih od 2 godine je nedovoljno. Nisu provedena klinička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s neurogenom prekomjernom aktivnošću detruzora mlađih od 6 mjeseci.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene solifenacina u odraslih, najveće koncentracije solifenacina u plazmi (C<sub>max</sub>) postignute su nakon 4 do 12 sati. Vrijednost t<sub>max</sub> je neovisna o dozi. Vrijednost C<sub>max</sub> i područje ispod

krivulje (AUC) se povećavaju razmjerno dozi između 5 i 40 mg. Apsolutna bioraspodjeljivost je oko 90%.

Uzimanje hrane ne utječe na vrijednosti  $C_{max}$  i AUC solifenacina.

#### Distribucija

Vidljivi volumen raspodjele solifenacina nakon intravenske primjene je oko 600 l. Solifenacin se u velikoj mjeri (oko 98%) veže na proteine plazme, prvenstveno  $\alpha_1$ -kiselni glikoprotein.

#### Biotransformacija

Solifenacin u velikoj mjeri metabolizira jetra, prvenstveno citokromom P450 3A4 (CYP3A4). Međutim, postoje alternativni metabolički putevi, koji mogu doprinijeti metabolizmu solifenacina. Sistemska klirens solifenacina je oko 9,5 l/sat, a terminalni poluvijek solifenacina je 45 – 68 sati. Nakon oralnog doziranja, pored solifenacina u plazmi je utvrđen jedan farmakološki aktivan metabolit (4R-hidroksi-solifenacin) i tri neaktivna metabolita (N-glukuronid, N-oksidi i 4R-hidroksi-N-oksidi solifenacina).

#### Eliminacija

Nakon jednog davanja 10 mg [ $^{14}$ C-označenog]-solifenacina, otkriveno je oko 70% radioaktivnosti u urinu i 23% u stolici kroz 26 dana. U urinu je oko 11% radioaktivnosti oporavljeno kao nepromijenjena djelatna tvar; oko 18% kao N-oksidi, 9% kao 4R-hidroksi-N-oksidi i 8% kao 4R-hidroksi metabolit (aktivni metabolit).

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna unutar raspona terapijskih doziranja.

#### Druge posebne populacije

##### *Stariji*

Nije potrebna prilagodba doze prema dobi bolesnika. Ispitivanja u starijih osoba su pokazala da je izloženost solifenacinu, izražena kao AUC, nakon primjene solifenacinsukcinata (5 mg i 10 mg jednom dnevno) bila slična u zdravih starijih ispitanika (u dobi od 65 do 80 godina) i zdravih mladih ispitanika (mlađih od 55 godina). Srednja brzina apsorpcije izražena kao  $t_{max}$  bila je nešto sporija kod starijih, a terminalni poluvijek bio je oko 20% duži u starijih ispitanika. Te umjerene razlike ne smatraju se klinički značajnima.

##### *Djeca i adolescenti (2 do 18 godina):*

Farmakokinetika solifenacina nakon prilagodbe doze prema tjelesnoj težini u djece i adolescenata s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehuricom (u dobi od 5 i više godina) i neurogenom prekomjerno aktivnošću detruzora (u dobi od 2 do 18 godina) bile su slične onima zabilježenima kod odraslih osoba nakon prilagodbe za tjelesnu težinu, s malo kraćim  $t_{max}$  i  $t_{1/2}$ ; ove razlike nisu se smatrale klinički značajnima.

##### *Spol*

Spol ne utječe na farmakokinetiku solifenacina.

##### *Rasa*

Rasa ne utječe na farmakokinetiku solifenacina.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  za solifenacin u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega nisu se značajno razlikovale od onih u zdravih dobrovoljaca. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min), izloženost solifenacinu bila je značajno veća nego kod kontrolnih ispitanika s povećanjima  $C_{max}$  od oko 30%, AUC od više od 100% i  $t_{1/2}$  od više od 60%. Statistički značajna korelacija uočena je između klirensa kreatinina i klirensa solifenacina. U bolesnika na hemodijalizi nije ispitivana farmakokinetika.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh zbroj bodova od 7 do 9), nije bilo utjecaja na vrijednost  $C_{max}$ , AUC se povećala za 60%, a  $t_{1/2}$  se udvostručila. Farmakokinetika solifenacina u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitivana.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju nikakve posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije neškodljivosti, toksičnosti ponovljenih doza, plodnosti, embriofetalnog razvoja, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja miševa, terapija solifenacinom u ženke tijekom dojenja uzrokovala je nižu stopu preživljavanja nakon poroda ovisno o dozi, smanjenu tjelesnu masu mladunčeta i sporiji tjelesni razvoj u klinički značajnim razinama. U mladunčadi miševa liječenih od 10. dana ili 21. dana poslije okota dozama lijeka koje postižu farmakološki učinak otkriveno je povećanje mortaliteta bez prethodnih kliničkih znakova. Obje skupine su imale veći mortalitet u usporedbi sa starijim miševima. U mladunčadi miševa koji su liječeni od 10. dana poslije okota izloženost plazme je bila viša nego kod odraslih miševa, a miševi koji su liječeni od 21. dana poslije okota sistemska izloženost je bila usporediva sa sistemskom izloženosti u odraslih miševa. Kliničke implikacije povećanog mortaliteta kod mladunčadi miševa nisu poznate. U ispitivanjima na zečevima, Vesicare oralna suspenzija nije pokazala potencijal za iritaciju očiju.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

polakrilikalij

metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat (E216)

propilenglikol (E1520)

simetikon emulzija 30%, koja se sastoji od simetikona, polietilenglikolsorbitantristearata (E436), metilceluloze (E461), polietilenglikolsteartata, glicerida, ksantanske gume (E415), benzoatne kiseline (E210), sorbatne kiseline (E200), sulfatne kiseline (E513) i vode.

karbomer

ksilitol (E967)

acesulfamkalij (E950)

prirodna aroma naranče, koja se sastoji od eteričnih ulja naranče, prirodnih aromatskih tvari, etanola, propilenglikola (E1520), butilhidroksianizola (E320) i vode

natrijev hidroksid

voda, pročišćena

### 6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti s hranom.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja boce, oralna suspenzija se može čuvati 28 dana.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

Štrcaljku za usta čuvati na čistom i suhom mjestu i zaštititi od sunčeve svjetlosti i topline.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

## 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

150 ml Vesicare oralne suspenzije u smeđoj boci od polietilentereftalata (PET) s polietilen - polipropilenskim zatvaračem visoke gustoće, sigurnim za djecu s navojem s oblogom od celuloze prelijepljene vinilom, u kutiji. Pomagala za doziranje i primjenu zapakirana su u kutiju: štrcaljka za usta volumena 5 ml i nastavak koji se utiskuje u grlo boce.

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

**Kako bi se odmjerila točna doza, s nastavkom za bocu mora se koristiti štrcaljka za usta priložena uz Vesicare oralnu suspenziju.**

### Priprema za prvu primjenu boce Vesicare oralne suspenzije

1. Pažljivo operite ruke.
2. Otvorite kutiju i izvadite bocu, štrcaljku i nastavak za bocu.
3. Stavite bocu na ravnu površinu i skinite zatvarač.
4. Čvrsto utisnite nastavak u grlo boce.
5. Pazite da je vrh nastavka za bocu poravnat s vrhom grla boce.
6. Nastavak za bocu mora ostati u grlu boce do kraja roka valjanosti od 28 dana.
7. Vratite zatvarač na bocu.

### Prije svake peroralne primjene

1. Pažljivo operite ruke.
2. Protresite bocu Vesicare oralne suspenzije najmanje 20 puta.
3. Skinite zatvarač boce i uvjerite se da je nastavak u grlu boce. Umetnite vrh štrcaljke za usta u središnji otvor nastavka za bocu dok ne bude čvrsto na mjestu.
4. Pažljivo preokrenite bocu i štrcaljku i pazite da nastavak za bocu ostane na mjestu.
5. Polako povlačite klip štrcaljke da biste iz preokrenute boce izvukli količinu lijeka koju Vam je propisao liječnik.
6. Bacite višak lijeka ako ste slučajno izvukli previše.
7. Uvjerite se da u štrcaljki nema zračnih mjehurića. Ako se pojavi zračni mjehurić, potisnite klip prema gore da biste ga uklonili.
8. Ne pomičite štrcaljku i okrenite bocu uspravno, pazeći pritom da se klip štrcaljke ne pomakne. Pažljivo izvadite štrcaljku iz nastavka za bocu. Nastavak treba ostati na mjestu.
9. Provjerite jeste li odmjerili odgovarajuću dozu. Umetnite štrcaljku u bolesnikova usta i nježno potisnite klip prema dolje da biste primijenili lijek.
10. Nakon završetka primjene doze zatvorite bocu zatvaračem.
11. Isperite štrcaljku toplom vodom i ostavite je da se osuši.

Napomena: ako bolesnik treba primiti dozu od > 5 ml, isperite vrh štrcaljke toplom vodom prije ponovnog korištenja.

### Čišćenje štrcaljke za usta

Nakon korištenja očistite štrcaljku za usta samo toplom vodom.

Štrcaljka za usta može se koristiti tijekom cijelog roka valjanosti od 28 dana nakon prvog otvaranja boce (vidjeti dio 6.3).

### Zbrinjavanje

Zbrinite bocu, štrcaljku, nastavak za bocu i sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal sukladno lokalnim propisima. Zbrinite lijek koji je preostao nakon 28 dana od otvaranja boce. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Astellas d.o.o.  
Ilica 1  
10000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-664354012

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

28. rujna 2015./07. srpnja 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. rujna 2023.