

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vesicare 1 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vesicare mikstur, suspensjon inneholder 1 mg/ml solifenacinsuksinat tilsvarende 0,75 mg/ml solifenacin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Benzosyre (E210) 0,015 mg/ml.

Metylparahydroksybenzoat (E218) 1,6 mg/ml.

Propylenglykol (E1520) 20 mg/ml.

Propylparahydroksybenzoat (E216) 0,2 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder 48,4 mg alkohol (etanol) per maksimal dose på 10 ml. Etanol stammer fra den naturlige appelsinsmaken.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

En hvit til kremhvitt, vandig, homogen suspensjon med appelsinsmak.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Overaktiv blære hos voksne

Vesicare mikstur, suspensjon er indisert til symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære (OAB).

Nevrogen detrusor overaktivitet

Vesicare mikstur, suspensjon er indisert til behandling av nevrogen detrusor overaktivitet (NDO) hos pediatriske pasienter i alderen 2 til 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Overaktiv blære

Voksne, inkludert eldre:

Anbefalt dose er 5 mg (5 ml) solifenacinsuksinat én gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg (10 ml) solifenacinsuksinat én gang daglig etter behov.

Pediatrisk populasjon:

Effekt av Vesicare hos barn og ungdom med overaktiv blære har ikke blitt fastslått. Vesicare bør derfor ikke brukes til behandling av overaktiv blære hos barn og ungdom under 18 år. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Nevrogen detrusor overaktivitet

Pediatrisk populasjon (2 til 18 år):

Anbefalt dose av Vesicare mikstur, suspensjon bestemmes basert på pasientens vekt. Behandling bør innledes med anbefalt startdose. Deretter kan dosen økes til laveste effektive dose. Den maksimale dosen må ikke overstiges. Ved langvarig behandling må pasienter evalueres jevnlig med henblikk på fortsatt behandling og potensiell dosejustering, minst årlig eller hyppigere hvis det er indisert. Doser basert på pasientens kroppsvekt er oppgitt i tabellen nedenfor.

Vektområde (kg)	Startdose (ml) § ¹	Maksimal dose (ml) § ²
9 til 15	2	4
>15 til 30	3	5
>30 til 45	3	6
>45 til 60	4	8
>60	5	10

§ Formuleringen til Vesicare mikstur, suspensjon har en konsentrasjon på 1 mg/ml

¹ Tilsvarende steady-state-eksponering etter en daglig dose på 5 mg hos voksne

² Tilsvarende steady-state-eksponering etter en daglig dose på 10 mg hos voksne

Vesicare mikstur, suspensjon skal tas én gang daglig gjennom munnen.

Vesicare mikstur, suspensjon skal ikke gis til barn under 2 år.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/min). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) må behandles med forsiktighet, og dosen må ikke overstige 5 mg (5 ml) én gang daglig (voksne) og ikke overstige startdosen (barn og ungdom) (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7-9) må behandles med forsiktighet, og dosen må ikke overstige 5 mg (5 ml) én gang daglig (voksne) og ikke overstige startdosen (barn og ungdom) (se pkt. 5.2).

Potente cytokrom P450 3A4-hemmere

Den maksimale dosen av Vesicare mikstur, suspensjon bør begrenses til 5 mg (5 ml) (voksne) og ikke overstige startdosen (barn og ungdom) ved samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP3A4-hemmere, f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Vesicare mikstur, suspensjon skal tas oralt etterfulgt av et glass vann. Den skal ikke tas samtidig med mat og/eller annen drikke. Inntak sammen med mat og/eller drikke kan føre til at solifenacin frigjøres i munnen, som gir en bitter smak og følelse av nummenhet i munnen.

Bruk sprøyten og adapteren som utleveres sammen med Vesicare mikstur, suspensjon for å måle opp riktig dose (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Ved behandling av overaktiv blære, er solifenacin kontraindisert hos pasienter med urinretensjon.

Ved behandling av overaktiv blære eller nevrogen detrusor overaktivitet, er solifenacin kontraindisert hos:

- Pasienter med alvorlige gastrointestinale sykdommer (inkludert toksisk megakolon), myasthenia gravis eller trangvinklet glaukom og hos pasienter som står i fare for å utvikle disse sykdommene
- Pasienter som er overfølsomme overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

- Pasienter som gjennomgår hemodialysebehandling (se pkt. 5.2)
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2)
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon som behandles med en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Andre årsaker til hyppig vannlating (hjertesvikt eller nyresykdommer) bør vurderes før behandling med solifenacin innledes. Ved urinveisinfeksjon bør egnet antibakteriell behandling innledes.

Solifenacin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- klinisk betydelig blæreobstruksjon med fravær av ren intermitterende kateterisering (RIK) på grunn av risiko for urinretensjon.
- gastrointestinale obstruktive sykdommer.
- risiko for nedsatt gastrointestinal motilitet.
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min). Dosen bør ikke overstige 5 mg (5 ml) hos voksne eller startdosen hos barn og ungdom én gang daglig hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).
- moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7-9). Dosen bør ikke overstige 5 mg (5 ml) hos voksne eller startdosen hos barn og ungdom én gang daglig hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).
- samtidig bruk av en potent CYP3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol. Dosen bør ikke overstige 5 mg (5 ml) hos voksne eller startdosen hos barn og ungdom én gang daglig hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.5).
- hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller pasienter som behandles med legemidler (som f.eks. bisfosfonater) som kan forårsake eller føre til en forverring av øsofagitt.
- autonom nevropati.

QT-forlengelse og *Torsades de pointes* er observert hos pasienter med risikofaktorer, slik som eksisterende langt QT-syndrom og hypokalemi.

Angioødem med luftveisobstruksjon er rapportert hos noen pasienter som tar solifenacin. Dersom angioødem forekommer, bør behandling med solifenacin avbrytes og passende behandling og/eller tiltak iverksettes.

Anafylaktisk reaksjon er rapportert hos noen pasienter ved behandling med solifenacin. Hos pasienter som utvikler anafylaktiske reaksjoner, bør solifenacin seponeres og passende behandling og/eller tiltak iverksettes.

Den maksimale effekten av solifenacin kan tidligst forventes etter 4 ukers behandling.

Vesicare mikstur, suspensjon inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat. Dette kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Vesicare mikstur, suspensjon inneholder 48,4 mg alkohol (etanol) per maksimal dose på 10 ml. Etanolmengden i 10 ml Vesicare mikstur, suspensjon tilsvarer 1 ml øl (4 % w/v) eller mindre enn 1 ml vin (10 % w/v). Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Vesicare mikstur, suspensjon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml og er så godt som «natriumfritt».

Vesicare mikstur, suspensjon inneholder 0,015 mg benzosyre per ml, som tilsvarer 0,15 mg/10 ml.

Vesicare mikstur, suspensjon inneholder 20 mg propylenglykol per ml, som tilsvarer 200 mg/10 ml.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakologiske interaksjoner

Samtidig behandling med andre legemidler som har antikolinerge egenskaper, kan føre til mer uttalt terapeutisk effekt og flere bivirkninger. Det bør gå ca. 1 uke mellom avsluttet behandling med solifenacin før en annen antikolinerg behandling innledes. Solifenacins terapeutiske effekt kan bli redusert ved samtidig administrering av kolinerge reseptoragonister.

Solifenacin kan redusere virkningen av midler som stimulerer den gastrointestinale motiliteten, f.eks. metoklopramid og cisaprid.

Farmakokinetiske interaksjoner

In vitro-studier har vist at solifenacin ikke hemmer CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 fra humane levermikrosomer ved terapeutiske konsentrasjoner. Derfor er det ikke sannsynlig at solifenacin påvirker clearance av legemidler som metaboliseres av disse CYP-enzymene.

Andre legemidlers virkning på farmakokinetikken til solifenacin

Solifenacin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), en potent CYP3A4-hemmer, førte til en dobling av AUC til solifenacin, mens ketokonazol i en dose på 400 mg/dag førte til en tredobling. Derfor bør den maksimale dosen av solifenacin begrenses til 5 mg (5 ml) hos voksne eller startdosen hos barn og ungdom ved samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med solifenacin og en potent CYP3A4-hemmer er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Virkningen av enzyminduksjon på farmakokinetikken til solifenacin og dets metabolitter er ikke like godt dokumentert som virkningen av CYP3A4-substrater med høyere affinitet eksponert for solifenacin. Da solifenacin metaboliseres av CYP3A4, er farmakokinetiske interaksjoner mulige med andre CYP3A4-substrater med høyere affinitet (f.eks. verapamil, diltiazem) og CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

Solifenacins virkning på farmakokinetikken til andre legemidler

Perorale antikonsepsjonsmidler

Bruk av solifenacin har ikke vist farmakokinetisk interaksjon mellom solifenacin og perorale antikonsepsjonsmidler (etinylostradiol/levonorgestrel).

Warfarin

Bruk av solifenacin endret ikke farmakokinetikken til *R*-warfarin eller *S*-warfarin, eller deres effekt på protrombintiden.

Digoksin

Bruk av solifenacin viste ingen innvirkning på farmakokinetikken til digoksin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data fra kvinner som er blitt gravide mens de behandles med solifenacin. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på fertilitet, embryo/fosterutvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Det bør derfor utvises forsiktighet ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det finnes ikke tilgjengelige data på utskillelse av solifenacin i morsmelk hos mennesker. Hos mus passerte solifenacin og/eller dets metabolitter over i melk, og forårsaket en doseavhengig veksthemming hos neonatale mus (se pkt. 5.3). Bruk av solifenacin bør derfor unngås under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data på effekten av solifenacin på fertilitet. Ingen effekter på fertilitet ble observert hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Da solifenacin, som andre antikolinergika, kan forårsake tåkesyn, og mindre vanlig, somnolens og fatigue (tretthet) (se pkt. 4.8 Bivirkninger), kan evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner påvirkes negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Som følge av den farmakologiske effekten av solifenacin kan solifenacin være årsak til antikolinerge bivirkninger av (vanligvis) mild eller moderat grad. Hyppigheten av antikolinerge bivirkninger er doserelatert.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av solifenacin er munntørhet, som forekom hos 11 % av de pasientene som ble behandlet med 5 mg én gang daglig, 22 % av de pasientene som ble behandlet med 10 mg én gang daglig, og 4 % av de pasientene som ble behandlet med placebo. Graden av munntørhet er generelt mild og førte kun i noen tilfeller til at behandlingen ble avbrutt. Generelt var compliance svært høy (ca. 99 %), og ca. 90 % av pasientene som ble behandlet med solifenacin, gjennomførte hele behandlingen i 12 uker

Liste over bivirkninger i tabellform

MedDRA organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000, < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000, < 1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveis- infeksjon Cystitt			
Forstyrrelser i immunsystemet						Anafylaktisk reaksjon*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						Nedsatt appetitt* Hyperkalemi*
Psykiatriske lidelser					Hallusinasjoner* Forvirring stilstand*	Delirium*
Nevrologiske sykdommer			Somnolens Dysgeusi	Svimmelhet* Hodepine*		
Øyesykdommer		Tåkesyn	Tørre øyne			Glaukom*
Hjertesykdommer						Torsades de pointes* QT-forlengelse ved EKG* Atrieflimmer* Palpitasjoner* Takykardi*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Nasal tørrhet			Dysfoni*
Gastrointestinale	Munntørr-	Forstop-	Gastroøso-	Obstruk-		Ileus*

sykdommer	het	pelse Kvalme Dyspepsi Abdomin alsmerter	fageale refluks- sykdommer Tørr hals	sjon i kolon Fekal impaksjon Oppkast*		Abdominalt ubehag*
Sykdommer i lever og galleveier						Lever sykdom* Unormal leverfunksjons- prøve*
Hud- og underhudssykdommer			Tørr hud	Kløe* Utslett*	Erythema multi- forme* Urtikaria Angio- ødem	Eksfoliativ dermatitt*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						Muskelsvakhet*
Sykdommer i nyre og urinveier			Vannlating sbesvær	Urinreten- sjon		Nedsatt nyrefunksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue Perifert ødem			

* observert etter markedsføring

Pediatrisk populasjon

Solifenacin mikstur, suspensjon er blitt evaluert for sikkerhet hos 95 pediatriske pasienter i aldersgruppen 2 til 18 år med nevrogen detrusor overaktivitet i to åpne studier. Vanlige observerte bivirkninger i den pediatriske populasjonen med NDO inkluderte: forstoppelse, munntørrehet, abdominal smerte, somnolens, urinveisinfeksjon, positiv bakterieprøve og QT-forlengelse. Forekomsten av forstoppelse hos pasienter behandlet med solifenacin mikstur, suspensjon, var høyere i gruppen som fikk maksimal dose enn i gruppen som fikk startdose.

Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i gruppen med pediatriske pasienter med NDO. Bivirkningen som hyppigst førte til seponering fra studien, var QT-forlengelse.

Overordnet er sikkerhetsprofilen for barn og ungdom tilsvarende som for voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med solifenacin kan potensielt føre til alvorlige antikolinerge effekter. Høyeste dose solifenacin som ved et uhell ble gitt til en pasient var 280 mg i løpet av 5 timer. Det førte til endringer i mental status som ikke krevde sykehusinnleggelse.

Behandling

Ved overdosering med solifenacin bør pasienten behandles med aktivt kull. Ventrikkelskylling kan være nyttig dersom det gjennomføres innen 1 time, men oppkast bør ikke fremprovoseres.

Som med andre antikolinerge midler, kan symptomene behandles slik:

- Alvorlige sentrale antikolinerge bivirkninger, som hallusinasjoner eller uttalt eksitasjon, behandles med fysostigmin eller karbakolin.
- Kramper eller uttalt eksitasjon behandles med benzodiazepiner.
- Respirasjonssvikt behandles med kunstig åndedrett.
- Takykardi behandles med betablokkere.
- Urinretensjon behandles med kateterisering.
- Mydriasis behandles med øyedråper som inneholder pilokarpin og/eller pasienten plasseres i et mørkt rom.

Som med andre antimuskarine midler bør man ved overdosering være spesielt oppmerksom på pasienter med kjent risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervall) og relevante eksisterende hjertesykdommer (f.eks. myokardial iskemi, arytmi, kongestiv hjertesvikt).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, Midler mot hyppig vannlating og inkontinens, ATC-kode: G04B D08

Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, spesifikk kolinerg reseptorantagonist.

Urinblæren innerveres av parasympatiske kolinerge nerver. Acetylcholin stimulerer kontraksjonen av den glatte muskulaturen i blæreveggen (detrusor) gjennom muskarine reseptorer, som hovedsakelig er av subtypen M₃. Farmakologiske *in vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at solifenacin er en kompetitiv hemmer av muskarine reseptorer av subtypen M₃. I tillegg viste solifenacin seg å være en spesifikk antagonist for muskarine reseptorer idet den viste lav eller ingen affinitet for flere andre reseptorer og ionekanaler som ble testet.

Farmakodynamiske effekter

Voksne:

Behandling med 5 mg og 10 mg Vesicare per dag er blitt undersøkt i flere dobbeltblinde randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos menn og kvinner med overaktiv blære.

Som vist i tabellen, under gir både 5 mg og 10 mg Vesicare-doser statistisk signifikante forbedringer i primære og sekundære endepunkter sammenlignet med placebo. Effekten sees etter en ukes behandling og stabiliserer seg i løpet av de neste 12 ukene. En ublindert langtidsstudie viste at effekten opprettholdes i minst 12 måneder. Etter 12 ukers behandling var ca. 50 % av pasientene, som var plaget av inkontinens før behandlingen, fri for inkontinensepisoder, og 35 % av pasientene hadde en vannlatingsfrekvens på mindre enn 8 vannlatinger per dag. Behandling av symptomer på overaktiv blære resulterer også i forbedret livskvalitet, som generell helsetilstand, innvirkning på inkontinens, rollebegrensninger, fysiske begrensninger, sosiale begrensninger, følelser, alvorlighetsgrad av symptomer, alvorlighetsgrad av målinger og søvn/energi.

Resultater (samlede data) fra 4 kontrollerte fase 3-studier med behandlingsvarighet på 12 uker

	Placebo	Vesicare 5 mg én gang daglig	Vesicare 10 mg én gang daglig	Tolterodin 2 mg to ganger daglig
Antall vannlatinger per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	11,9	12,1	11,9	12,1
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	1,4	2,3	2,7	1,9
%-endring fra referanseverdi	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	0,004
Antall urge-episoder per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	6,3	5,9	6,2	5,4
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	2,0	2,9	3,4	2,1
%-endring fra referanseverdi	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	0,031
Antall episoder av inkontinens per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	2,9	2,6	2,9	2,3
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	1,1	1,5	1,8	1,1
%-endring fra referanseverdi	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	0,009
Antall episoder av nokturni per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	1,8	2,0	1,8	1,9
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	0,4	0,6	0,6	0,5
%-endring fra referanseverdi	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-verdi*		0,025	< 0,001	0,199
Mengde av uttømming per vannlating				
Gjennomsnittlig referanseverdi	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Gjennomsnittlig økning fra referanseverdi	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
%-endring fra referanseverdi	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Antall bind per 24 timer				
Gjennomsnittlig referanseverdi	3,0	2,8	2,7	2,7
Gjennomsnittlig reduksjon fra referanseverdi	0,8	1,3	1,3	1,0
%-endring fra referanseverdi	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-verdi*		< 0,001	< 0,001	0,0010

Merk: Vesicare 10 mg og placebo ble brukt i 4 av de pivotale studiene. I 2 av de 4 studiene ble også Vesicare 5 mg brukt, og en av studiene omfattet 2 mg tolterodin 2 ganger per dag.

Ikke alle parametere og behandlingsgrupper er vurdert i de enkelte studiene. Derfor kan antallet pasienter avvike per parameter og behandlingsgruppe.

* p-verdi for den parvise sammenligningen med placebo.

Pediatrisk populasjon

Overaktiv blære

Barn og ungdom (5 år og eldre):

Behandling med Vesicare mikstur, suspensjon ble studert i to kliniske studier. En 12-ukers dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert klinisk studie (905-CL-076) med 189 pediatriske pasienter med OAB (73 barn i alderen 5 til 11 år og 22 ungdommer i alderen 12 til 17 år ble behandlet med solifenacin). Denne ble etterfulgt av en 40-ukers langsiktig, åpen forlengelsesstudie (905-CL-077) med 148 pediatriske pasienter (119 barn og 29 ungdommer ble behandlet med solifenacin). I begge studiene ble hovedandelen av pasientene opptitrert til den vektbaserte ekvivalenten på 10 mg hos voksne.

I studie 905-CL-076, viste Vesicare mikstur, suspensjon ingen statistisk signifikant forbedring i det primære endepunktet, gjennomsnittsvolum tømt per miksjon, sammenlignet med placebo i den samlede pasientgruppen. Hos barn (5 til 11 år) ble det observert en statistisk signifikant forskjell for dette primære endepunktet. Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forbedring i de sekundære endepunktene for miksjonsfrekvens, antall inkontinensepisoder per dag og antall tørre dager per uke. Ingen uventede eller ikke-opplistede bivirkninger ble rapportert for det totale doseringsområdet som ble testet.

I den åpne forlengelsesstudien ble det ikke rapportert noen uventede eller ikke-opplistede bivirkninger. Sikkerhetsprofilen for solifenacin hos pediatriske pasienter ved langtidseksponering kunne sammenlignes med den som ble observert hos voksne.

Nevrogen detrusor overaktivitet

Barn og ungdom (alder 6 måneder til 18 år):

Vesicare mikstur, suspensjon ble evaluert i to 52-ukers åpne, baseline-kontrollerte studier med titrering av sekvensielle doser som behandling av nevrogen detrusor overaktivitet (NDO) hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til 18 år (studie 905-CL-074 og 905-CL-047).

I studie 905-CL-074 ble totalt 4 studiedeltakere i alderen 6 måneder til 2 år og 19 studiedeltakere i alderen 2 til 5 år behandlet med Vesicare mikstur, suspensjon, mens i studie 905-CL-047 ble totalt 76 studiedeltakere i alderen 5 til 18 år behandlet med Vesicare mikstur, suspensjon.

I begge studiene var det primære endepunktet endring fra baseline i maksimal cystometrisk kapasitet (MCC) etter 24 uker med behandling med Vesicare mikstur, suspensjon. Barn som ble behandlet med Vesicare mikstur, suspensjon, hadde en statistisk signifikant økning i MCC sammenlignet med baseline etter 24 uker med behandling. Omfanget av de observerte endringene i både de primære og sekundære endepunktene hos barn (5 til 12 år) og ungdom (12 til 18 år) var sammenlignbart.

Resultatene for det primære endepunktet i de kliniske studiene av Vesicare mikstur, suspensjon for pediatriske pasienter med NDO er oppgitt i tabellen nedenfor. Behandlingseffekten ble opprettholdt i 52 uker.

Endring fra baseline til 24 uker for Vesicare mikstur, suspensjon

Parameter	Alder 6 måneder til 5 år Gj.snitt (SD, n)	Alder 5 år til 18 år Gj.snitt (SD, n)
Primært endepunkt		
Maksimal cystometrisk kapasitet (ml)		
Baseline	92,3 (38,2; 21)	223,7 (132,9; 55)
Uke 24	129,4 (40,2; 21)	279,1 (126,8; 49)
Endring fra baseline	37,0 (35,9; 21) P = < 0,001 95 % KI: 20,7; 53,4	57,2 (107,7; 49) P = < 0,001 95 % KI: 26,3; 88,1

Sekundære urodynamiske målinger viste også en forbedring fra baseline til 24 uker i begge aldersgrupper. Hos studiedeltakere i alderen 6 måneder til 5 år økte blærecompliance (gjennomsnittlig endring: 5,1 ml/cmH₂O; SD: 6,82; 95 % KI: 2,0; 8,2), antall overaktive kontraksjoner > 15 cmH₂O ble redusert (gjennomsnittlig endring: -7,0; SD: 8,6; 95 % KI: -11,0; -3,1) og blærevolum frem til første detrusorkontraksjon > 15 cmH₂O, uttrykt som % av forventet blærekapasitet, ble forbedret (baselinemedian: 38,00 %; uke 24-median 99,89 %). Hos studiedeltakere i alderen 5 til 18 år økte blærecompliance (gjennomsnittlig endring: 9,1 ml/cmH₂O; SD: 28,6; 95 % KI: 1,0; 17,2), antall overaktive kontraksjoner > 15 cmH₂O ble redusert (gjennomsnittlig endring: -2,3; SD: 5,1; 95 % KI: -3,7; -0,8) og blærevolum frem til første detrusorkontraksjon > 15 cmH₂O, uttrykt som % av forventet blærekapasitet, ble forbedret (baselinemedian: 28,25 %; uke 24-median 58,28 %).

Ytterligere dagbokbaserte målinger viste en forbedring fra baseline til 24 uker for begge aldersgrupper. Hos studiedeltakere i alderen 6 måneder til 5 år økte gjennomsnittlig maksimalt kateterisert volum per dag (gjennomsnittlig endring: 40,3 ml; SD: 50,0; 95 % KI: 16,2; 64,4), og gjennomsnittlig antall perioder mellom rene intermitterende kateteriseringer med inkontinensepisoder per 24 timer ble redusert (gjennomsnittlig endring: -1,31; SD: 1,35; 95 % KI: -1,99; -0,64). Hos studiedeltakere i alderen 5 til 18 år økte gjennomsnittlig maksimalt kateterisert volum per dag (gjennomsnittlig endring: 67,45 ml; SD: 88,07; 95 % KI: 42,68; 92,22), og gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer ble redusert (gjennomsnittlig endring: -1,60; SD: 2,04; 95 % KI: -2,18; -1,03).

Behandlingen med Vesicare mikstur, suspensjon hos barn og ungdom ble godt tolerert på alle doserivåer. Ingen nye sikkerhetsbekymringer ble identifisert sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen for solifenacin hos voksne.

Det finnes ingen data fra kliniske studier som går lenger enn ett års behandling av NDO hos barn og ungdom.

Det er utilstrekkelig klinisk erfaring fra pediatriske pasienter med NDO som er under 2 år gamle. Det er ikke gjennomført kliniske studier med pediatriske pasienter med NDO som er under 6 måneder gamle.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oralt inntak av solifenacin hos voksne oppnås maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av solifenacin etter 3-8 timer. $t_{\max}$ er uavhengig av dosen. $C_{\max}$ og arealet under kurven (AUC) stiger proporsjonalt med dosen fra 5 mg til 40 mg. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 90 %. $C_{\max}$ og AUC-verdier påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til solifenacin er omtrent 600 liter etter intravenøs administrasjon. En stor del av solifenacin (ca. 98 %) er bundet til plasmaproteiner, primært α_1 -syre-glykoprotein.

Biotransformasjon

Solifenacin metaboliseres først og fremst i leveren av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Men det finnes alternative metaboliseringsveier, som kan bidra til solifenacins metabolisme. Den systemiske clearance er omtrent 9,5 l/time, og solifenacins terminale halveringstid er 45-68 timer. Etter oral administrasjon er en farmakologisk aktiv (4R-hydroksy-solifenacin) og tre inaktive metabolitter (N-glukuronid, N-oksidi og 4R-hydroksy-N-oksidi av solifenacin) i tillegg til solifenacin blitt identifisert i plasma.

Eliminasjon

Etter én administrasjon av 10 mg solifenacin (^{14}C -merket), utskilles ca. 70 % radioaktivitet via urin og 23 % via feces i løpet av 26 dager. Via urinen skilles det ut ca. 11 % radioaktivitet som uforandret virkestoff, ca. 18 % som N-oksidi-metabolitt, 9 % som 4R-hydroksy-N-oksidi-metabolitt og 8 % som 4R-hydroksy-metabolitt (aktiv metabolitt).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken er lineær i det terapeutiske doseringsintervallet.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig i forbindelse med alder. Undersøkelser hos eldre har vist at eksponering med solifenacin angitt som AUC etter administrasjon av solifenacinsuksinat (5 mg og 10 mg én gang daglig) var lik hos friske eldre pasienter (mellom 65 og 80 år) og friske yngre pasienter (under 55 år). Den gjennomsnittlige absorpsjonshastigheten, angitt som $t_{\max}$, var litt lavere blant eldre pasienter, og den terminale halveringstiden var ca. 20 % høyere blant eldre pasienter. Disse små forskjellene anses ikke å være klinisk signifikante.

Barn og ungdom (2 til 18 år):

De farmakokinetiske egenskapene til solifenacin etter vektjustert dosering hos barn og ungdom med OAB (5 år og eldre) og NDO (2 til 18 år) tilsvarte dem som ble observert hos voksne etter justering for vekt, med litt kortere $t_{\max}$ og $t_{1/2}$. Disse forskjellene ble ikke ansett som klinisk signifikante.

Kjønn

Kjønn virker ikke inn på farmakokinetikken til solifenacin.

Rase

Rase virker ikke inn på farmakokinetikken til solifenacin.

Nedsatt nyrefunksjon

AUC og $C_{\max}$ av solifenacin hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon er ikke signifikant forskjellig fra de verdiene som er funnet hos friske frivillige. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt) er eksponeringen for solifenacin signifikant høyere enn i kontrollgruppen med stigninger i $C_{\max}$ på ca. 30 %, AUC mer enn 100 % og $t_{1/2}$ mer enn 60 %. Det er observert en statistisk signifikant sammenheng mellom kreatininclearance og solifenacinclearance. Farmakokinetikken til solifenacin er ikke undersøkt hos pasienter som får hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad 7-9) påvirkes $C_{\max}$ ikke, AUC stiger mer enn 60 % og $t_{1/2}$ fordobles. Farmakokinetikken til solifenacin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, fertilitet, embryoføtal utvikling, gentoksisitet og karsinogenitet. I studien av pre- og postnatal utvikling hos mus forårsaket behandling med solifenacin av mordyret under diegiving en doseavhengig lavere overlevelseshastighet post partum, redusert vekt hos neonatale mus og en langsommere fysisk utvikling ved klinisk relevante nivåer. Doserelatert forhøyet dødelighet uten forutgående kliniske tegn forekom hos unge mus som ble behandlet fra dag 10 eller 21 etter fødsel med doser som gav farmakologisk effekt, og begge grupper hadde høyere dødelighet enn voksne mus. Hos unge mus som ble behandlet fra dag 10 postnalt var plasmaeksposeringen høyere enn hos voksne mus. Fra dag 21 postnalt og utover var den systemiske eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen hos voksne mus. De kliniske implikasjonene av den økte dødeligheten hos unge mus er ikke kjent. Vesicare mikstur, suspensjon viste ikke potensiale for øyeirritasjon da det ble testet hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Polakrilinkalium

Metylparahydroksibenzoat (E218)

Propylparahydroksibenzoat (E216)

Propylenglykol (E1520)

Simetikonemulsjon 30 %: bestående av simetikon, polyetylen glykolsorbitantristearat (E436), metylcellulose (E461), polyetylen glykolestearat, glyserider, xantangummi (E415), benzosyre (E210), sorbinsyre (E200), svovelsyre (E513) og vann.

Karbomer

Xylitol (E967)

Acesulfamkalium (E950)

Naturlig appelsinsmak: bestående av essensielle appelsinoljer, naturlige smaksstoffer, etanol, propylenglykol (E1520), butylert hydroksyanisol (E320) og vann.

Natriumhydroksid

Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller mat.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning av flasken kan mikstur, suspensjon oppbevares i 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Den orale sprøyten oppbevares rent og tørt, beskyttet mot sollys og varme.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

150 ml Vesicare mikstur, suspensjon i en brun flaske av polyetylentereftalat (PET) og barnesikret kork av polyetylen-polypropylen med høy tetthet, med papirmasse og vinylforsegling, som er pakket i en

kartong. Utstyr for dosering og administrasjon er pakket i esken: 5 ml oral sprøyte og adapter som presses ned på flaskehalsen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den orale sprøyten som utleveres sammen med Vesicare mikstur, suspensjon, må brukes sammen med adapteren for å måle opp korrekt dose.

Forberedelser til første gangs bruk av en flaske med Vesicare mikstur, suspensjon

1. Vask hendene grundig.
2. Åpne esken og ta ut flasken, sprøyten og adapteren.
3. Sett flasken på en vannrett overflate og skru av korken.
4. Press adapteren godt ned på flaskehalsen.
5. Pass på at toppen av adapteren er i plan med toppen av flaskehalsen.
6. Adapteren skal sitte på flaskehalsen til utløpet av den 28-dagers holdbarhetsperioden.
7. Skru korken på flasken igjen.

Før hver oral administrering

1. Vask hendene grundig.
2. Rist flasken med Vesicare mikstur, suspensjon minst 20 ganger.
3. Skru av korken og kontroller at adapteren er festet på flaskehalsen. Før spissen på den orale sprøyten inn i åpningen midt på flaskeadapteren til den sitter godt fast.
4. Snu flasken og sprøyten forsiktig opp ned mens du kontrollerer at adapteren sitter på plass.
5. Trekk sprøytstempelet sakte ut for å dra opp den mengden legen har foreskrevet, fra flasken mens den er opp ned.
6. Press ut overskytende legemiddel dersom det ved en feil har blitt dratt opp for mye.
7. Kontroller at det ikke er luftbobler i sprøyten. Dersom det danner seg en luftboble, skyves stempelet inn til den potensielle boblen er fjernet.
8. La sprøyten sitte på plass, snu flasken riktig vei og pass på at sprøytstempelet ikke beveger seg. Fjern sprøyten forsiktig fra adapteren. Adapteren skal bli sittende på flasken.
9. Kontroller at korrekt dose har blitt målt opp. Sett sprøyten i munnen til pasienten og skyv stempelet forsiktig inn for å administrere legemidlet.
10. Lukk flasken med korken når doseringen er ferdig.
11. Vask sprøyten med varmt vann. La den tørke.

Merk: Dersom pasienten trenger en dose på > 5 ml, skylles tuppen av sprøyten med varmt vann før den brukes på nytt.

Rengjøring av den orale sprøyten

Etter bruk rengjøres sprøyten med bare varmt vann.

Den orale sprøyten kan brukes i hele den 28-dagers holdbarhetsperioden etter første åpning (se pkt. 6.3).

Kassering

Flasken, sprøyten, adapteren og eventuelt gjenværende legemiddel eller avfall skal kastes i samsvar med lokale krav. Kast eventuelt gjenværende legemiddel 28 dager etter at flasken er åpnet. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10413

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. oktober 2015

Dato for siste fornyelse: 10. august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

14.09.2023