

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vesicare 1 mg/ml perorální suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vesicare perorální suspenze obsahuje solifenacini succinas 1 mg/ml, což odpovídá solifenacinum 0,75 mg/ml.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Kyselina benzoová (E210) 0,015 mg/ml

Methylparaben (E218) 1,6 mg/ml

Propylenglykol (E1520) 20 mg/ml

Propylparaben (E 216) 0,2 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 48,4 mg alkoholu (ethanolu) v maximální dávce 10 ml. Ethanol je obsažen v přírodním pomerančovém aroma.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá až téměř bílá, vodná homogenní suspenze s pomerančovým aroma.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hyperaktivní močový měchýř u dospělých pacientů

Vesicare perorální suspenze je indikován k symptomatické léčbě urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvenci a urgenci močení u pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB – „overactive bladder“).

##### Neurogení hyperaktivita detruzoru

Vesicare perorální suspenze je indikován k léčbě dětí od věku od 2 do 18 let s neurogení hyperaktivitou detruzoru (NDO – „neurogenic detrusor overactivity“).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Hyperaktivní močový měchýř**

##### *Dospělí, včetně starších pacientů*

Doporučená dávka je 5 mg (5 ml) solifenacin-sukcinátu jednou denně. V případě potřeby je možno dávku zvýšit na 10 mg (10 ml) solifenacin-sukcinátu jednou denně.

##### *Pediatrická populace*

Účinnost přípravku Vesicare u dětí a dospívajících s hyperaktivním močovým měchýřem zatím nebyla stanovena. Z tohoto důvodu není Vesicare určen k léčbě hyperaktivního močového měchýře u dětí a dospívajících mladších než 18 let. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1 a 5.2.

## Neurogení hyperaktivita detruzoru

*Pediatrická populace (ve věku od 2 do 18 let)*

Doporučená dávka perorální suspenze Vesicare je stanovena v závislosti na hmotnosti pacienta. Léčba má být započata doporučenou počáteční dávkou. Následně lze dávkování zvýšit na nejnižší účinnou dávku. Maximální dávka nesmí být překročena. Během dlouhodobé léčby musí být pacienti, pravidelně vyšetřováni nejméně jednou ročně nebo častěji, pokud je třeba, aby mohla být dávka dle potřeby upravena. Dávkování dle tělesné hmotnosti pacienta je uvedeno v tabulce níže.

Rozmezí hmotnosti (kg)	Počáteční dávka (ml) § <sup>1</sup>	Maximální dávka (ml) § <sup>2</sup>
9 až 15	2	4
>15 až 30	3	5
>30 až 45	3	6
>45 až 60	4	8
>60	5	10

§ Perorální suspenze Vesicare má koncentraci 1 mg/ml.

<sup>1</sup> Ekvivalent k expozici v ustáleném stavu po dávce 5 mg za den u dospělých pacientů

<sup>2</sup> Ekvivalent k expozici v ustáleném stavu po dávce 10 mg za den u dospělých pacientů

Vesicare perorální suspenze se užívá pouze jednou denně ústy.

Vesicare perorální suspenze nemá být podávána dětem mladším než 2 roky.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min) není úprava dávky nutná. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) je třeba léčit s opatrností a dávkou ne vyšší než 5 mg (5 ml) jednou denně (dospělí) a ne více než počáteční dávkou (děti a dospívající) (viz bod 5.2).

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. Pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) je třeba léčit s opatrností a dávkou ne vyšší než 5 mg (5 ml) jednou denně (dospělí) a ne více než počáteční dávkou (děti a dospívající) (viz bod 5.2).

### *Vysoce účinné inhibitory cytochromu P450 3A4*

Pokud se Vesicare perorální suspenze podává současně s ketokonazolem nebo jinými vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 jako např. ritonavir, nelfinavir nebo itraconazol v terapeutických dávkách, nemá maximální denní dávka přesáhnout 5 mg (5 ml) (dospělí) a ne více než počáteční dávku (děti a dospívající) (viz bod 4.5).

### Způsob podání

Vesicare perorální suspenze se užívá perorálně, zapíjí se sklenicí vody a nemá být užíván společně s jídlem a/nebo jiným pitím. Při současném podávání s jídlem a/nebo pitím může dojít k uvolnění solifenacinu v ústech, které může způsobit hořkou chuť a pocit znecitlivění v ústech.

Pro správné odměření dávky použijte stříkačku pro perorální podání a adaptér, které jsou součástí balení přípravku Vesicare perorální suspence (viz bod 6.6).

## 4.3 Kontraindikace

Při léčbě hyperaktivního močového měchýře je, solifenacin kontraindikován u pacientů s močovou retencí.

Při léčbě hyperaktivního močového měchýře nebo při neurogení hyperaktivitě detruzoru je, solifenacin kontraindikován u:

- pacientů se závažnými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolon), myasthenia gravis nebo glaukomem s úzkým úhlem a u pacientů, u kterých existuje riziko vzniku těchto stavů.
- pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- pacientů podstupující léčbu hemodialýzou (viz bod 5.2)
- pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2)
- pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou poruchou funkce jater a se současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před léčbou solifenacinem je třeba zvážit jiné možné příčiny častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). Pokud je přítomna močová infekce, je nutno zahájit léčbu vhodnými antibiotiky.

Solifenacin je třeba podávat opatrně pacientům s:

- klinicky významnou obstrukcí močových cest při absenci čisté intermitentní katetrizace vzhledem k riziku vzniku retence moči
- poruchami gastrointestinálního traktu obstrukčního typu
- rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu
- těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq 30$  ml/min), dávky nemají překročit 5 mg (5 ml) u dospělých pacientů nebo počáteční dávku u dětí a dospívajících (viz body 4.2 a 5.2)
- středně závažným poškozením jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9), dávky nemají překročit 5 mg (5 ml) u dospělých pacientů nebo počáteční dávku u dětí a dospívajících (viz body 4.2 a 5.2)
- současnou léčbou silným inhibitorem CYP3A4, např. ketokonazolem, dávky nemají překročit 5 mg (5 ml) u dospělých nebo počáteční dávku u dětí a dospívajících; (viz body 4.2 a 4.5)
- hiátovou hernií nebo gastroesofageálním refluxem a/nebo s léčbou léky, které mohou vyvolat nebo zhoršit zánět jícnu (jako jsou bisfosfonáty)
- autonomní neuropatií.

U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou již existující výskyt syndromu dlouhého QT intervalu a hypokalemie, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt Torsade de pointes.

U některých pacientů, kteří užívají solifenacin, byl hlášen výskyt angioedému, s obstrukcí dýchacích cest. Pokud dojde k výskytu angioedému, podávání solifenacinu má být okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

U některých pacientů, kteří užívají solifenacin, byl hlášen výskyt anafylaktického šoku. U pacientů, u kterých dojde k výskytu anafylaktických reakcí, má být podávání solifenacinu okamžitě ukončeno a má být zavedena příslušná léčba a/nebo jiná opatření.

Plného účinku solifenacinu lze dosáhnout nejdříve po 4 týdnech léčby.

Vesicare perorální suspenze obsahuje methylparaben a propylparaben. Tyto látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Vesicare perorální suspenze obsahuje 48,4 mg alkoholu (ethanolu) v maximální dávce 10 ml. Množství ethanolu v 10 ml Vesicare perorální suspenze odpovídá 1 ml piva (4% w/v) nebo méně než 1 ml vína (10% w/v). Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Vesicare perorální suspenze obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Vesicare perorální suspenze obsahuje 0,015 mg kyseliny benzoové v jednom ml, což odpovídá 0,15 mg/10 ml.

Vesicare perorální suspenze obsahuje 20 mg propylenglykolu v jednom ml, což odpovídá 200 mg/10 ml.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Farmakologické interakce

Současné podávání s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Mezi ukončením léčby solifenacinem a zahájením jiné anticholinergní léčby je nutná přestávka přibližně 1 týden. Léčebný účinek solifenacinu může být snížen současným podáváním agonistů cholinergních receptorů.

Solifenacin může snižovat účinek léčiv, která stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid.

##### Farmakokinetické interakce

In vitro studie prokázaly, že v terapeutických koncentracích solifenacin neinhibuje CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 3A4 z lidských jaterních mikrozomů. Solifenacin tedy pravděpodobně neovlivňuje clearance léků metabolizovaných těmito CYP izoenzymy.

##### Účinky ostatních léčivých přípravků na farmakokinetiku solifenacinu

Solifenacin je metabolizován CYP3A4. Současné podávání ketokonazolu (200 mg denně), silného inhibitoru CYP3A4, má za následek dvojnásobné zvýšení AUC u solifenacinu. Podávání ketakonazolu v dávce 400 mg denně vede k trojnásobnému zvýšení AUC u solifenacinu. Pokud je tedy solifenacin podáván současně s ketokonazolem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavirem, nelfinavirem, itraconazolem) v terapeutických dávkách, má se jeho maximální dávka u dospělých pacientů omezit na 5 mg (5 ml) nebo na počáteční dávku u dětí a dospívajících (viz bod 4.2).

Současná léčba solifenacinem a silným inhibitorem CYP3A4 je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a středně těžkou poruchou funkce jater.

Účinky indukce enzymů na farmakokinetiku solifenacinu a jeho metabolitů nebyly studovány, stejně jako vliv substrátů s vyšší afinitou k CYP3A4 na expozici solifenacinu. Vzhledem k tomu, že solifenacin je metabolizován CYP3A4, jsou možné farmakokinetické interakce s jinými substráty s vyšší afinitou k CYP3A4 (např. verapamil, diltiazem) a s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

##### Účinek solifenacinu na farmakokinetiku ostatních léčivých přípravků

###### *Perorální kontraceptiva*

Solifenacin nevykazuje žádnou farmakokinetickou interakci s kombinovanými perorálními kontraceptivy (ethinylestradiol/levonorgestrel).

###### *Warfarin*

Solifenacin nemění farmakokinetiku R-warfarinu nebo S-warfarinu nebo jejich účinek na protrombinový čas.

###### *Digoxin*

Solifenacin nemá žádný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o ženách, které otěhotněly během užívání solifenacinu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky na fertilitu, embryonální/fetální vývoj nebo porod (viz bod 5.3). Míra potenciálního rizika pro člověka není známa. Při předepisování těhotným ženám je nutno postupovat opatrně.

### Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování solifenacinu do mateřského mléka. U myši jsou solifenacin a jeho metabolity vylučovány do mléka a způsobují na dávce závislé špatné prospívání novorozenečků mláďat (viz bod 5.3). Během kojení je tedy třeba se užívání solifenacinu vyhnout.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích solifenacinu na fertilitu. U zvířat nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že solifenacin může stejně jako ostatní anticholinergika způsobit rozmazané vidění a méně často i ospalost a únavu (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky), může být schopnost řídit a obsluhovat stroje negativně ovlivněna.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Vzhledem k farmakologickému účinku solifenacinu může solifenacin způsobit anticholinergní nežádoucí účinky, které jsou obecně mírné až střední intenzity. Výskyt těchto nežádoucích účinků je závislý na dávce. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u solifenacinu bylo sucho v ústech. Objevilo se u 11 % pacientů léčených dávkou 5 mg jednou denně, u 22 % pacientů léčených 10 mg jednou denně a u 4 % pacientů na placebo. Závažnost tohoto nežádoucího účinku byla obecně nízká a jen příležitostně vedla k vysazení léčiva. Celkově byla compliance u tohoto přípravku velmi vysoká (přibližně 99 %) a přibližně 90 % pacientů léčených solifenacinem dokončilo celou studii trvající 12 týdnů.

### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Velmi časté >1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10000 až <1/1000	Velmi vzácné <1/10000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			infekce močových cest, cystitida			
Poruchy imunitního systému						anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy						snížená chuť k jídlu* hyperkalemie*
Psychiatrické poruchy					halucinace* stavy zmatenosti*	delirium*
Poruchy nervového systému			somnolence, dysgeuzie	závratě* bolest hlavy*		
Poruchy oka		rozmazané vidění	suchost očí			glaukom*

Srdeční poruchy						Torsade de pointes* prodloužení QT elektrokardio- gramu* fibrilace síní* palpitace* tachykardie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			sucho v nose			dysfonie
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	zácpa, nauzea, dyspepsie, bolest břicha	choroby spojené s gastroesofageálním refluxem, suché hrdlo	obstrukce tračníku, zaklíněná stolice, zvracení*		ileus* břišní dyskomfort*
Poruchy jater a žlučových cest						jaterní porucha* abnormální funkční jaterní testy*
Poruchy kůže a podkožní tkáně			suchá kůže	pruritus* vyrážka*	erythema multiforme* kopřivka* angioedém*	exfoliativní dermatitida*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						svalová slabost*
Poruchy ledvin a močových cest			obtížné močení	retence moči		porucha funkce ledvin*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			únava, periferní otok			

\*pozorováno po uvedení přípravku na trh.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost perorální suspenze solifenacinu byla hodnocena ve dvou otevřených klinických studiích u 95 pediatrických pacientů od věku 2 roky až méně než 18 let s neurogenní hyperaktivitou detruzoru. Časté nežádoucí účinky pozorované u pediatrické populace s NDO zahrnují: zácpu, sucho v ústech, bolest břicha, somnolenci, infekci močových cest, pozitivní test na bakterie a prodloužení QT intervalu. Výskyt zácpy u pacientů léčených solifenacinem perorální suspenzí byl vyšší při maximální dávce v porovnání se skupinou na počáteční dávce.

U pediatrických pacientů s NDO nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení studie, bylo prodloužení QT intervalu.

Souhrnně, bezpečnostní profil u dětí a dospívajících je srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Předávkování solifenacinem může mít za následek vážné anticholinergní účinky. Nejvyšší dávka solifenacinu podaná náhodně jednomu pacientovi byla 280 mg během 5 hodin a vedla k psychickým změnám, které nevyžadovaly hospitalizaci.

### Léčba

V případě předávkování solifenacinem by měl být pacient léčen aktivním uhlím. Výplach žaludku je užitečný, pokud se provede do 1 hodiny, ale nemělo by se vyvolávat zvracení.

Stejně jako u ostatních anticholinergik mohou být příznaky léčeny následujícím způsobem:

- Těžké centrální anticholinergní účinky jako halucinace nebo výrazná excitace: léčit fyzostigminem nebo karbacholem.
- Křeče nebo výrazná excitace: léčit benzodiazepiny.
- Respirační insuficience: léčit umělou ventilací.
- Tachykardie: léčit betablokátory.
- Retence moči: léčit katetrizací.
- Mydriáza: léčit pilokarpinem v očních kapkách nebo umístit pacienta do temné místnosti.

Stejně jako u ostatních antimuskarinik je třeba při předávkování věnovat zvláštní pozornost pacientům se známým rizikem prodloužení QT intervalu (tj. s hypokalemií, bradykardií nebo současným podáváním léků, které prodlužují QT interval) a s relevantními již existujícími srdečními chorobami (tj. ischemie myokardu, arytmie, městnavé srdeční selhání).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence, ATC kód: G04BD08.

#### Mechanismus účinku

Solifenacin je kompetitivní antagonist specifických cholinergních receptorů.

Močový měchýř má parasymptickou cholinergní inervaci. Acetylcholin způsobuje kontrakci hladkého svalstva detruzoru prostřednictvím muskarinových receptorů, z nichž rozhodující roli hraje subtyp M3. Farmakologické studie in vitro i in vivo ukazují, že solifenacin je kompetitivní inhibitor subtypu M3 muskarinových receptorů. Dále se prokázalo, že solifenacin je specifickým antagonistou muskarinových receptorů vykazujícím žádnou nebo jen nízkou afinitu k různým dalším testovaným receptorům a iontovým kanálům.

#### Farmakodynamické účinky

*Dospělí pacienti:*

Vesicare byl hodnocen v dávkách 5 mg a 10 mg v několika dvojitě zaslepených randomizovaných kontrolovaných klinických studiích na mužích i ženách s hyperaktivitou močového měchýře. Jak je uvedeno v příložené tabulce, v porovnání s placebem měly dávky 5 mg a 10 mg za následek statisticky významné zlepšení primárních i sekundárních cílů. Nástup účinku byl pozorován do 1 týdne po zahájení léčby a stabilizoval se v průběhu 12 týdnů. Dlouhodobá otevřená klinická studie dokázala, že účinnost přetrvává po dobu alespoň 12 měsíců. Po 12 týdnech se přibližně 50 % pacientů, kteří trpěli inkontinencí, zcela zbavilo příhod inkontinence a u 35 % pacientů frekvence močení klesla pod 8 mikcí za den. Léčba příznaků hyperaktivity močového měchýře se pozitivně odrazila v řadě hodnocených kritérií kvality života, jako je celkové vnímání zdravotního stavu, vnímání inkontinence, pracovní, fyzická a sociální omezení, emoce, intenzita příznaků, měřítko intenzity, kvalita spánku a zachování životní energie.

*Výsledky (souhrnná data) ze 4 kontrolovaných studií fáze 3 s léčbou v délce 12 týdnů*

	Placebo	Vesicare 5 mg 1x denně	Vesicare 10 mg 1x denně	Tolterodin 2 mg 2x denně
<b>Frekvence močení za 24 hod</b>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	11,9	12,1	11,9	12,1
Průměrné snížení ve srovnání s výchozí hodnotou	1,4	2,3	2,7	1,9
% změny od výchozí hodnoty	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p - hodnota*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Počet příhod urgencí za 24 hod</b>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	6,3	5,9	6,2	5,4
Průměrné snížení ve srovnání s výchozí hodnotou	2,0	2,9	3,4	2,1
% změny od výchozí hodnoty	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p - hodnota*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Počet příhod inkontinence za 24 hod</b>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	2,9	2,6	2,9	2,3
Průměrné snížení ve srovnání s výchozí hodnotou	1,1	1,5	1,8	1,1
% změny od výchozí hodnoty	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p - hodnota*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Počet příhod nykturie za 24 hod</b>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	1,8	2,0	1,8	1,9
Průměrné snížení ve srovnání s výchozí hodnotou	0,4	0,6	0,6	0,5
% změny od výchozí hodnoty	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p - hodnota*		0,025	<0,001	0,199
<b>Objem moči na 1 močení</b>				
Průměrná výchozí hodnota (baseline)	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Průměrné zvýšení ve srovnání s výchozí hodnotou	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% změny od výchozí hodnoty	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)



n	1135	552	1156	250
p - hodnota*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Spotřeba vložek za 24 hod</b>				
<b>Průměrná výchozí hodnota (baseline)</b>	3,0	2,8	2,7	2,7
Průměrné snížení ve srovnání s výchozí hodnotou	0,8	1,3	1,3	1,0
% změny od výchozí hodnoty	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p - hodnota*		<0,001	<0,001	0,010

Poznámka: Ve 4 pivotních studiích byla použita dávka Vesicare 10 mg a placebo. Ve 2 ze 4 studií byla použita i dávka Vesicare 5 mg a 1 studie zahrnovala i tolterodin v dávce 2 mg 2x denně.

Ne všechny parametry a léčebné skupiny byly posuzovány v každé jednotlivé studii. Z tohoto důvodu se uvedená čísla pacientů liší podle sledovaného parametru a léčebné skupiny.

\*p - hodnota se týká srovnání s placebem.

### *Pediatrická populace*

#### Hyperaktivní močový měchýř

##### *Děti a dospívající (ve věku 5 let a starší):*

Léčba perorální suspenzí Vesicare byla hodnocena ve dvou klinických studiích. Ve 12týdenní dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické studii (905-CL-076) provedené se 189 pediatrickými pacienty s OAB (73 dětí ve věku 5 až 11 let a 22 dospívajících ve věku 12 až 17 let bylo léčeno solifenacinem). Následovala 40týdenní dlouhodobá otevřená studie (905-CL-077) se 148 pediatrickými pacienty (119 dětí a 29 dospívajících bylo léčeno solifenacinem). V obou studiích byla dávka u většiny pacientů na základě jejich hmotnosti dotitrována k ekvivalentu 10 mg u dospělých. Ve studii 905-CL-076, neprokázala perorální suspenze Vesicare statisticky signifikantní zlepšení primárního cíle průměrného vymočeného objemu během jednoho močení v porovnání s placebem v celkové populaci.

U dětí (ve věku od 5 do 11 let) byl pozorován statisticky signifikantní rozdíl pro tento primární cíl. Statisticky signifikantní zlepšení nebylo pozorováno pro sekundární cíl frekvenci močení, počet příhod inkontinence za den a počet suchých dnů za týden. Pro žádnou testovanou dávku nebyly hlášeny žádné neočekávané nebo dříve neuvedené nežádoucí účinky.

V otevřené prodloužené studii nebyly hlášeny žádné neočekávané nebo dříve neuvedené nežádoucí účinky. Bezpečnostní profil solifenacinu u pediatrických pacientů při dlouhodobém působení byl srovnatelný s pozorovaným profilem u dospělých pacientů.

#### Neurogení hyperaktivita detruzoru

##### *Děti a dospívající (ve věku 6 měsíců až méně než 18 let):*

Perorální suspenze Vesicare byla hodnocena ve dvou 52týdenních otevřených, od výchozího stavu kontrolovaných, sekvenční titrací dávkovaných klinických studiích pro léčbu neurogení hyperaktivity detruzoru (NDO) u pediatrických pacientů od věku 6 měsíců a méně než 18 let (studie 905-CL-074 a 905-CL-047).

Ve studii 905-CL-074 byly léčeny perorální suspenzí Vesicare celkem 4 subjekty od věku 6 měsíců a méně než 2 roky a 19 subjektů ve věku 2 roky a méně než 5 let, zatímco ve studii 905-CL-047 bylo léčeno perorální suspenzí Vesicare celkem 76 subjektů ve věku 5 let až méně než 18 let.

V obou studiích byla primárním cílem změna maximální cystometrické kapacity (MCC) oproti výchozímu stavu po 24týdenní léčbě perorální suspenzí Vesicare. U dětí léčených perorální suspenzí Vesicare došlo po 24týdenní léčbě k statisticky významnému zvýšení MCC v porovnání s výchozím

stavem. Rozsah pozorovaných změn v primárních i sekundárních cílech u dětí (5 let až méně než 12 let) a u dospívajících (12 let až méně než 18 let) byl srovnatelný.

Výsledky pro primární cíl v klinické studii perorální suspenze Vesicare u pediatrických pacientů s NDO jsou uvedeny v tabulce níže. Léčebný účinek přetrvával přes 52 týdnů.

*Změny od výchozího stavu po 24 týdnech s perorální suspenzí Vesicare*

Parametr	Věk od 6 měsíců až méně než 5 let Průměr (SD, n)	Věk od 5 let až méně než 18 let Průměr (SD, n)
<b>Primární cíl</b>		
Maximální Cystometrická Kapacita (ml)		
Výchozí hodnota	92,3 (38,2, 21)	223,7 (132,9, 55)
Týden 24	129,4, (40,2, 21)	279,1 (126,8,49)
Změna od výchozí <u>hodnoty</u>	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

Sekundární urodynamická měření také demonstřují zlepšení od výchozího stavu po stav ve 24. týdnu u obou věkových skupin. U subjektů ve věku 6 měsíců a méně než 5 let poddajnost močového měchýře vzrostla (průměrná změna: 5,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 6,82; 95% CI: 2,0; 8,2), počet hyperaktivních kontrakcí > 15 cmH<sub>2</sub>O klesl (průměrná změna: -7,0; SD: 8,6; 95% CI: -11,0; -3,1) a kapacita močového měchýře do první kontrakce detruzoru > 15 cmH<sub>2</sub>O, vyjádřeno v % očekávané kapacity močového měchýře, byla zlepšena (medián výchozího stavu: 38,00%; medián ve 24. týdnu 99,89%). U subjektů ve věku od 5 let až méně než 18 let, poddajnost močového měchýře vzrostla (průměrná změna: 9,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 28,6; 95% CI: 1,0; 17,2), počet hyperaktivních kontrakcí > 15 cmH<sub>2</sub>O klesl (průměrná změna: -2,3; SD: 5,1; 95% CI: -3,7; -0,8) a kapacita močového měchýře do první kontrakce detruzoru > 15 cm H<sub>2</sub>O, vyjádřeno v % očekávané kapacity močového měchýře, byla zlepšena (medián výchozího stavu: 28,25 %; medián ve 24. týdnu 58,28%).

Další měření zaznamenaná v denících demonstřují zlepšení od výchozího stavu po stav ve 24. týdnu u obou věkových skupin. U subjektů ve věku 6 měsíců až méně než 5 let bylo průměrné maximum katetrizovaného objemu moči za den zvýšeno (průměrná změna: 40,3 ml; SD: 50,0; 95% CI: 16,2; 64,4), a průměrný počet period mezi čistými přerušovanými katetrizacemi a inkontinenčními epizodami během 24 hodin poklesl (průměrná změna: -1,31; SD: 1,35; 95% CI: -1,99; -0,64). U subjektů ve věku 5 až méně než 18 let bylo průměrné maximum katetrizovaného objemu moči za den zvýšeno (průměrná hodnota: 67,45 ml; SD: 88,07; 95% CI: 42,68; 92,22) a průměrný počet inkontinenčních epizod během 24 hodin poklesl (průměrná hodnota: -1,60; SD: 2,04; 95% CI: -2,18; -1,03).

Léčba perorální suspenzí Vesicare u dětí a dospívajících byla dobře tolerována ve všech dávkovacích úrovních. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika v porovnání s doposud známým bezpečnostním profilem solifenacinu u dospělých.

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií kromě jednorocní léčby NDO u dětí a dospívajících.

V současnosti není dostatečná klinická zkušenost u pediatrických pacientů s NDO mladších než 2 roky. Klinické studie nebyly prováděny u pediatrických pacientů s NDO mladších než 6 měsíců.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním užití solifenacinu dospělými, dosahuje solifenacin maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) za 4 až 12 hodin. Hodnota t<sub>max</sub> nezávisí na dávce. Hodnota C<sub>max</sub> a plocha pod křivkou (AUC) stoupá proporcionálně s dávkou v rozmezí 5 až 40 mg. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 90%.

Příjem potravy nemá na C<sub>max</sub> a AUC solifenacinu žádný vliv.

#### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem solifenacinu po intravenózním podání je 600 litrů. Solifenacin je ve vysoké míře (přibližně 98 %) vázán na plazmatické proteiny, především na kyselý  $\alpha_1$ -glykoprotein.

#### Biotransformace

Solifenacin je ve významné míře metabolizován v játrech, především cytochromem P 450 3A4 (CYP3A4). Existují nicméně alternativní metabolické dráhy, které k metabolismu solifenacinu rovněž mohou přispívat. Systémová clearance solifenacinu je přibližně 9,5 l/hod a terminální poločas solifenacinu je 45 – 68 hodin. Po perorálním podání lze v plazmě kromě solifenacinu identifikovat ještě jeden farmakologicky aktivní metabolit (4R-hydroxy-solifenacin) a tři metabolity neaktivní (N-glukuronid, N-oxid a 4R-hydroxy-N-oxid solifenacinu).

#### Eliminace

Po jednorázovém podání 10 mg solifenacinu [značeného <sup>14</sup>C] bylo přibližně 70 % radioaktivity detekováno v moči a 23 % ve stolici po dobu 26 dnů. Ukázalo se, že přibližně 11 % radioaktivity v moči připadá na nezměněnou léčivou látku; asi 18 % na N-oxid metabolit, 9 % na 4R-hydroxy-N-oxid metabolit a 8 % na 4R-hydroxy metabolit (aktivní metabolit).

#### Linearita/nelinearita

V rozmezí terapeutických dávek je farmakokinetika lineární.

#### Jiné zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávky v závislosti na věku pacienta. Studie na starších pacientech prokázaly, že expozice solifenacinu (po podání 5 mg a 10 mg jednou denně) vyjádřená jako AUC se u zdravých starších subjektů (65 – 80 let) nelišila od hodnot mladých zdravých subjektů (mladších než 55 let). U starších subjektů byla průměrná míra absorpce vyjádřená jako t<sub>max</sub> mírně pomalejší a konečný poločas byl přibližně o 20 % delší. Tyto malé rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

##### *Děti a dospívající (ve věku 2 až 18 let):*

Farmakokinetika solifenacinu po úpravě dávky dle hmotnosti u dětí a dospívajících s OAB (ve věku 5 let a starší) a NDO (ve věku 2 až 18 let) byla podobná té pozorované u dospělých po úpravě na základě tělesné hmotnosti, pouze hodnoty pro t<sub>max</sub> a t<sub>1/2</sub> byly nepatrně nižší, tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné.

##### *Pohlaví*

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna pohlavím.

##### *Rasa*

Farmakokinetika solifenacinu není ovlivněna rasou.

##### *Porucha funkce ledvin*

Hodnoty AUC a C<sub>max</sub> solifenacinu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly významně odlišné od hodnot nalezených u zdravých dobrovolníků. U pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu  $\leq$  30 ml/min) byla expozice solifenacinu významně větší než v kontrolní skupině: C<sub>max</sub> stoupla přibližně o 30 %, AUC o více než 100 % a t<sub>1/2</sub> o více než 60 %. Byla pozorována statisticky významná závislost mezi clearance kreatininu a clearance solifenacinu. Farmakokinetika u pacientů léčených hemodialýzou nebyla studována.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) není C<sub>max</sub> ovlivněna, AUC se zvyšuje o 60 % a t<sub>1/2</sub> je dvojnásobný. Farmakokinetika u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla studována.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, fertility, embryofetálního vývoje, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje na myších měla léčba matky solifenacinem během kojení za následek nižší míru poporodního přežití, snížení hmotnosti mláďat a jejich pomalejší fyzický vývoj. Tyto parametry byly závislé na dávce a jejich míra je klinicky relevantní. Zvýšená mortalita v závislosti na dávce bez předešlých klinických projevů se vyskytla u mláďat myší, jejichž léčba započala 10. nebo 21. den po narození s dávkami, které dosáhly farmakologického efektu, a obě skupiny měly vyšší mortalitu v porovnání s dospělými jedinci. U myších mláďat, jejichž léčba započala 10. den po porodu, byla expozice v plazmě vyšší než u dospělých myší, při léčbě po 21. dni po porodu a dále byla systémová expozice srovnatelná jako u dospělých myší. Klinický dopad zvýšené mortality u myších mláďat není znám. U perorální suspenze Vesicare nebyl při testování na králících prokázán žádný potenciál k dráždění očí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Draselná sůl polakrilinu  
methylparaben (E218)  
propylparaben (E216)  
propylenglykol (E1520)  
simetikonová emulze 30%; obsahuje simetikon, polysorbát 65 (E436), methylcelulosu (E461), makrogol-stearát, acylglyceroly, xanthanovou klovatinu (E415), kyselinu benzoovou (E210), kyselinu sorbovou (E200), kyselinu sírovou (E513) a čištěnou vodu.  
karbomer  
xylytol (E967)  
draselná sůl acesulfamu (E950)  
přírodní pomerančové aroma; obsahuje pomerančové silice, přírodní aromatické látky, bezvodý ethanol, propylenglykol (E1520), butylhydroxyanisol (E320) a čištěnou vodu.  
hydroxid sodný  
čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Z důvodu nedostatku studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo jídlem.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po prvním otevření lahvičky smí být perorální suspenze uchovávána po dobu 28 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte stříkačku pro perorální podání v čistotě a suchu a chraňte před slunečním zářením a teplem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

150 ml Vesicare perorální suspenze v lahvičce z jantarově zbarveného polyethylentereftalátu (PET) se šroubovacím uzávěrem z polyethylenu (PE) s pěnovou těsnicí vložkou, potaženou vinylem, v krabičce. Součástí krabičky je dávkovací zařízení: 5 ml stříkačka a adaptér pro zatlačení do hrdla lahvičky.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

**K odměření správné dávky je nutné použít stříkačku pro perorální podání spolu s adaptérem, které jsou dodávány s přípravkem Vesicare perorální suspenze.**

### Příprava na první použití lahvičky s přípravkem Vesicare perorální suspenze

1. Důkladně si umyjte ruce.
2. Otevřete krabičku a vyjměte lahvičku, stříkačku a adaptér.
3. Postavte lahvičku na rovný povrch a sejměte uzávěr.
4. Pevně zatlačte adaptér do hrdla lahvičky.
5. Ujistěte se, že vrchní část adaptéru je v jedné rovině s vrchní částí hrdla lahvičky.
6. Adaptér musí zůstat v hrdle lahvičky až do konce 28denní doby použitelnosti.
7. Nasad'te uzávěr zpět na lahvičku.

### Před každým perorálním podáním

1. Důkladně si umyjte ruce.
2. Lahvičku s přípravkem Vesicare perorální suspenze nejméně 20krát protřepejte.
3. Sejměte uzávěr z lahvičky a zkontrolujte, zda je adaptér v hrdle lahvičky. Zasuňte špičku stříkačky pro perorální podání do středového otvoru v adaptéru v lahvičce tak, aby pevně dosedla na své místo.
4. Opatrně obraťte lahvičku a stříkačku tak, aby adaptér zůstal na svém místě.
5. Pomalu zatáhněte za píst stříkačky, abyste z obrácené lahvičky natáhli léčivo v množství předepsaném lékařem.
6. Pokud nedopatřením nasajete příliš mnoho léčiva, nadbytek zlikvidujte.
7. Ujistěte se, že ve stříkačce nejsou žádné vzduchové bubliny. Pokud se objeví vzduchová bublina, zatlačte píst nahoru, čímž eventuální bublinu odstraníte.
8. Ponechte stříkačku na místě a lahvičku otočte svisle, píst stříkačky se při tom nesmí pohybovat. Opatrně vyjměte stříkačku z adaptéru. Adaptér musí zůstat na svém místě.
9. Přesvědčte se, že jste odměřili příslušnou dávku. Vložte stříkačku do úst a zlehka stlačte píst dolů, abyste pacientovi podali léčivo.
10. Po dokončení podávání léku uzavřete lahvičku uzávěrem.
11. Umyjte stříkačku teplou vodou. Nechte ji oschnout.

Poznámka: Pokud pacient vyžaduje dávku > 5 ml, opláchněte špičku stříkačky před opětovným použitím teplou vodou.

### Čištění stříkačky pro perorální podání

Po použití omyjte stříkačku pro perorální podání pouze teplou vodou.

Stříkačku pro perorální podání lze používat po dobu 28 dnů po prvním otevření, tedy po dobu použitelnosti přípravku po prvním otevření (viz bod 6.3).

### Likvidace

Lahvička, stříkačka, adaptér i veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Veškeré léčivo zlikvidujte, po 28 dnech od prvního otevření lahvičky.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod ani do domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

73/447/15-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 9. 2015  
Datum posledního prodloužení: 19. 6. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 7. 2021