

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vesicare 1 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vesicare suspensão oral contém 1 mg/ml de succinato de solifenacina, equivalente a 0,75 mg/ml de solifenacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Ácido benzóico (E210) 0,015 mg/ml.

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218) 1,6 mg/ml

Propilenoglicol (E1520) 20 mg/ml.

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216) 0,2 mg/ml

Este medicamento contém 48,4 mg de álcool (etanol), por dose máxima de 10 ml. O etanol tem origem no sabor natural da laranja.

Lista completa de excipientes, ver Secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão homogénea aquosa de cor branca a esbranquiçada com sabor a laranja.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bexiga hiperativa em adultos

Vesicare suspensão oral está indicado no tratamento sintomático da incontinência por imperiosidade miccional e/ou frequência urinária aumentada e urgência que podem ocorrer em doentes com síndrome de bexiga hiperativa (BH).

Hiperatividade neurogénica do detrusor

Vesicare suspensão oral está indicado no tratamento da hiperatividade neurogénica do detrusor (HND) em doentes pediátricos dos 2 aos 18 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Bexiga hiperativa

Adultos, incluindo idosos

A dose recomendada é 5 mg (5 ml) de succinato de solifenacina, uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 10 mg (10 ml) de succinato de solifenacina uma vez por dia.

População pediátrica

A eficácia de Vesicare em crianças e adolescentes com bexiga hiperativa não foi ainda estabelecida. Consequentemente, o Vesicare não deve ser usado para o tratamento de bexiga hiperativa em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 e 5.2.

Hiperatividade neurogénica do detrusor

População pediátrica (idades entre os 2 e os 18 anos)

A dose de Vesicare suspensão oral recomendada é determinada com base no peso do doente. O tratamento deve ser iniciado com a dose inicial recomendada. Subsequentemente, a dose pode ser aumentada até à dose mínima efetiva. A dose máxima não deverá ser excedida. Durante a terapêutica a longo prazo, os doentes devem ser avaliados periodicamente relativamente à continuação do tratamento e para potencial ajuste de dose, pelo menos anualmente ou mais frequentemente se indicado. As dosagens, de acordo com o peso corporal do doente, podem ser encontradas na tabela abaixo.

Intervalo de peso (kg)	Dose inicial (ml) § ¹	Dose máxima (ml) § ²
9 a 15	2	4
>15 a 30	3	5
>30 a 45	3	6
>45 a 60	4	8
>60	5	10

§ A formulação de Vesicare suspensão oral tem uma concentração oral de 1 mg/ml.

¹ Equivalente a uma exposição em estado estacionário após a dose diária de 5 mg/dia em adultos.

² Equivalente a uma exposição em estado estacionário após a dose diária de 10 mg/dia em adultos.

Vesicare suspensão oral deve ser administrada uma vez por dia, por via oral

Vesicare suspensão oral não deve ser utilizada em crianças com idade inferior a 2 anos.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina > 30 ml/min). Doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min) devem ser tratados com precaução e não devem exceder a dose de 5 mg (5 ml) uma vez por dia (adultos), nem exceder a dose inicial (crianças e adolescentes) (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. Doentes com compromisso hepático moderado (7 a 9 na escala de Child-Pugh) devem ser tratados com precaução e não devem exceder a dose de 5 mg uma vez por dia (adultos), nem exceder a dose inicial (crianças e adolescentes) (ver secção 5.2).

Inibidores potentes do citocromo P450 3A4

A dose máxima de Vesicare suspensão oral deve ser limitada a 5 mg (5 ml) e não deve ser superior à dose inicial (crianças e adolescentes) quando usada simultaneamente com cetoconazol ou doses terapêuticas de outros inibidores potentes do CYP3A4, por exemplo, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (ver secção 4.5).

Modo de administração

Vesicare suspensão oral deve ser administrado oralmente, seguido de um copo de água. Não deve ser ingerido juntamente com alimentos e/ou outras bebidas. A ingestão com alimentos e/ou bebidas pode causar a libertação da solifenacina na boca, resultando num sabor amargo e dormência na boca.

Usar a seringa para administração oral e o adaptador disponibilizados com Vesicare suspensão oral para medir a dose correta (ver Secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Quando usada para o tratamento da bexiga hiperativa, a solifenacina está contraindicada em doentes com retenção urinária.

Quando usada para o tratamento da bexiga hiperativa ou hiperatividade neurogénica do detrusor a solifenacina está contraindicada em:

- Doentes com distúrbio gastrointestinal grave (incluindo megacólon tóxico), miastenia grave ou glaucoma de ângulo fechado e em doentes em risco para estas patologias.
- Doentes hipersensíveis à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, mencionados na secção 6.1.
- Doentes sujeitos a hemodiálise (ver secção 5.2).
- Doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).
- Doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado e que estão em tratamento com inibidores potentes do CYP3A4, por exemplo, cetoconazol (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devem ser avaliadas outras causas para a micção frequente (insuficiência cardíaca ou doença renal) antes de iniciar o tratamento com solifenacina. Se está presente uma infeção do trato urinário, deve ser iniciada uma terapia antibacteriana apropriada.

A solifenacina deve ser utilizada com precaução em doentes com:

- obstrução do esvaziamento da bexiga clinicamente significativo na ausência de cateterismo intermitente limpo devido ao risco de retenção urinária.
- distúrbios gastrointestinais obstrutivos.
- risco de diminuição da motilidade gastrointestinal.
- compromisso renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min), e, para estes doentes, as doses não devem exceder os 5 mg (5 ml) em adultos ou a dose inicial em crianças e adolescentes (ver secções 4.2 e 5.2).
- compromisso hepático moderado (7 a 9 na escala de Child-Pugh), e, para estes doentes, as doses não devem exceder os 5 mg (5 ml) em adultos ou a dose inicial em crianças e adolescentes (ver secções 4.2 e 5.2).
- utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4, por exemplo, cetoconazol, e, para estes doentes, as doses não devem exceder os 5 mg (5 ml) em adultos ou a dose inicial em crianças e adolescentes (ver secções 4.2 e 5.2).
- hérnia do hiato/refluxo gastroesofágico e/ou quem esteja a tomar concomitantemente medicamentos (tais como bifosfonatos) que podem causar ou exacerbar a esofagite.
- neuropatia autonómica.

Foram observados o prolongamento do intervalo QT e *Torsade de Pointes* em doentes com fatores de risco, tais como a síndrome do prolongamento do intervalo QT pré-existente e hipocaliemia.

Foi notificado angiedema com obstrução das vias respiratórias em alguns doentes que tomam solifenacina. Se ocorrer angiedema, a solifenacina deve ser interrompida e iniciar-se terapêutica e/ou medidas adequadas.

Foram notificadas reações anafiláticas em alguns doentes tratados com solifenacina. Nos doentes que desenvolvem reações anafiláticas, a solifenacina deve ser interrompida e deve iniciar-se terapêutica e/ou medidas adequadas.

O efeito máximo da solifenacina pode ser determinado logo após 4 semanas.

Vesicare suspensão oral contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo. Isto pode causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Vesicare suspensão oral contém 48,8 mg de álcool (etanol) por dose máxima de 10 ml. A quantidade de etanol em 10 ml de Vesicare suspensão oral é equivalente a 1 ml de cerveja (4% p/v) ou menos de 1 ml de vinho (10% p/v). A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá efeitos perceptíveis.

Vesicare suspensão oral contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Vesicare suspensão oral contém 0,015 mg de ácido benzóico por ml, o que é equivalente a 0,15 mg/10 ml.

Vesicare suspensão oral contém 20 mg de propilenoglicol por ml, o que é equivalente a 200 mg/10 ml.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacológicas

A medicação concomitante com outros medicamentos que possuam propriedades anticolinérgicas, pode resultar em efeitos terapêuticos mais pronunciados e efeitos indesejáveis. Deve ser concedido um intervalo de aproximadamente uma semana após a paragem do tratamento com solifenacina, antes de começar outra terapêutica anticolinérgica. O efeito terapêutico da solifenacina pode ser reduzido pela administração concomitante de agonistas dos recetores colinérgicos.

A solifenacina pode reduzir o efeito dos medicamentos que estimulam a motilidade do trato gastrointestinal, tal como a metoclopramida e a cisaprida.

Interações farmacocinéticas

Estudos *in vitro* demonstraram que em concentrações terapêuticas, a solifenacina não inibe os CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 derivados dos microssomas do fígado humano. Por conseguinte, é improvável que a solifenacina altere a depuração de fármacos metabolizados por estas enzimas CYP.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética da solifenacina

A solifenacina é metabolizada pelo CYP3A4. A administração simultânea de cetoconazol (200 mg/dia), um inibidor potente do CYP3A4, resultou num aumento de duas vezes da AUC da solifenacina, enquanto uma dose de 400 mg/dia de cetoconazol resultou num aumento de três vezes da AUC da solifenacina. Consequentemente, a dose máxima de solifenacina deve ser restringida a 5 mg (5 ml) em adultos ou à dose inicial em crianças e adolescentes, quando utilizada simultaneamente com cetoconazol ou doses terapêuticas de outros inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (ver secção 4.2).

O tratamento simultâneo com solifenacina e um inibidor potente do CYP3A4 está contraindicado em doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado.

Não foram estudados os efeitos da indução enzimática na farmacocinética da solifenacina e os seus metabolitos, nem o efeito de substratos de maior afinidade para o CYP3A4 na exposição à solifenacina. Uma vez que a solifenacina é metabolizada pelo CYP3A4, são possíveis interações farmacocinéticas com outros substratos com maior afinidade (por exemplo, verapamilo, diltiazem) e indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina).

Efeito da solifenacina na farmacocinética de outros medicamentos

Contracetivos orais

A ingestão da solifenacina não mostrou ter interações farmacocinéticas com contracetivos orais combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Varfarina

A ingestão da solifenacina não alterou a farmacocinética da *R*-varfarina ou *S*-varfarina ou o seu efeito no tempo de protrombina.

Digoxina

A ingestão da solifenacina não mostrou ter efeito na farmacocinética da digoxina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos de mulheres que tenham engravidado enquanto tomavam solifenacina. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos na fertilidade, desenvolvimento embrionário/fetal ou parto (ver secção 5.3). O risco potencial em humanos é desconhecido. A prescrição a mulheres grávidas deve ser exercida com precaução.

Amamentação

Não estão disponíveis dados sobre a excreção da solifenacina no leite humano. Em ratos, a solifenacina e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite e causaram um atraso dose-dependente no desenvolvimento de ratinhos neonatais (ver secção 5.3). A utilização da solifenacina deve ser, consequentemente, evitada durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre o efeito da solifenacina na fertilidade. Não foram observados efeitos na fertilidade em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que a solifenacina, tal como outros anticolinérgicos, pode causar visão turva e, pouco frequentemente, sonolência e fadiga (ver Secção 4.8 Efeitos indesejáveis), a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser afetadas negativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Devido ao efeito farmacológico da solifenacina, a mesma pode causar efeitos indesejáveis anticolinérgicos (no geral) de gravidade ligeira ou moderada. A frequência de efeitos indesejáveis anticolinérgicos está relacionada com a dose.

A reação adversa mais frequentemente notificada com solifenacina foi boca seca. Ocorreu em 11% dos doentes tratados com 5 mg por dia, em 22% dos doentes tratados com 10 mg por dia e em 4% dos doentes tratados com placebo. A gravidade da boca seca foi geralmente ligeira e só ocasionalmente levou à interrupção do tratamento. Em geral, a adesão à terapêutica foi muito elevada (aproximadamente 99%) e aproximadamente 90% dos doentes tratados com solifenacina completaram o período de estudo total de 12 semanas de tratamento.

Lista tabelada das reações adversas

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito Frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Raros ≥1/10.000, <1/1.000	Muito raros <1/10.000,	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações			Infeção do trato urinário Cistite			
Doenças do sistema imunitário						Reação anafilática*
Doenças do metabolismo e da nutrição						Diminuição do apetite* Hipercalemiemia*
Perturbações do foro psiquiátrico					Alucinações* Estado de confusão*	Delírios*
Doenças do sistema nervoso			Sonolência Disgeusia	Tonturas* Cefaleias*		
Afeções oculares		Visão turva	Olhos secos			Glaucoma*
Cardiopatas						<i>Torsades de Pointes*</i> Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma* Fibrilhação auricular* Palpitações* Taquicardia*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Secura nasal			Disfonia*
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Obstipação Náusea Dispepsia Dor abdominal	Doenças de refluxo gastroesofágico Garganta seca	Obstrução do cólon Retenção fecal Vómitos*		Íleo* Desconforto abdominal*
Afeções hepatobiliares						Doença Hepática* Prova da função hepática anormal*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Pele seca	Prurido* Erupção cutânea *	Eritema multiforme* Urticária* Angiedema*	Dermatite esfoliativa*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos						Fraqueza muscular*

Doenças renais e urinárias			Dificuldade na micção	Retenção urinária		Compromisso renal*
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga Edema periférico			

* observados após a comercialização

População pediátrica

A suspensão oral de solifenacina foi avaliada relativamente à segurança em 95 doentes pediátricos com idades entre os 2 anos e até aos 18 anos, com hiperatividade neurogénica do detrusor, em dois ensaios clínicos abertos. As reações adversas mais frequentemente observadas na população pediátrica com HND incluem: obstipação, boca seca, dor abdominal, sonolência, infeção do trato urinário, teste bacteriológico positivo e prolongamento do intervalo QT. A incidência de obstipação em doentes tratados com a suspensão oral da solifenacina foi superior no grupo com a dose máxima comparado com o grupo com a dose inicial.

Em doentes pediátricos com HND, não foram notificadas reações adversas graves. A reação adversa mais frequentemente notificada, levando à descontinuação do estudo foi o prolongamento do intervalo QT.

No geral, o perfil de segurança em crianças e adolescentes foi similar ao observado nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem com solifenacina pode potencialmente resultar em efeitos anticolinérgicos graves. A dose mais elevada da solifenacina administrada acidentalmente a um doente foi de 280 mg, num período de 5 horas, que resultou em alterações do estado mental sem necessidade de hospitalização.

Tratamento

Na eventualidade de sobredosagem com solifenacina, o doente deve ser tratado com carvão ativado. A lavagem gástrica é útil quando realizada no intervalo de 1 hora após a toma, mas o vômito não deve ser induzido.

Tal como para outros anticolinérgicos, os sintomas podem ser tratados da seguinte forma:

- Efeitos anticolinérgicos centrais graves como alucinações ou excitação pronunciada: tratar com fisostigmina ou carbacol.
- Convulsões e excitação pronunciada: tratar com benzodiazepinas.
- Insuficiência respiratória: tratar com respiração artificial.
- Taquicardia: tratar com bloqueadores beta.
- Retenção urinária: tratar com cateterização.
- Midríase: tratar com gotas oculares de pilocarpina e/ou colocar o doente num quarto escuro.

Tal como com outros antimuscarínicos, no caso de sobredosagem, deve ser prestada atenção específica aos doentes com risco conhecido de prolongamento do intervalo QT (isto é, hipocaliemia, bradicardia e administração concomitante de medicamentos que prolonguem o intervalo QT) e doenças cardíacas relevantes pré-existentes (isto é, isquémia do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urológicos, Medicamentos usados na frequência e incontinência urinária, código ATC: G04BD08.

Mecanismo de ação

A solifenacina é um antagonista específico e competitivo dos recetores colinérgicos.

A bexiga é inervada por nervos colinérgicos parassimpáticos. A acetilcolina contrai o músculo liso detrusor através de recetores muscarínicos dos quais o subtipo M₃ está predominantemente envolvido. Estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* indicam que a solifenacina é um inibidor competitivo do recetor muscarínico de subtipo M₃. Adicionalmente, a solifenacina mostrou ser um antagonista específico para recetores muscarínicos, exibindo baixa ou nenhuma afinidade para vários outros recetores e canais iónicos testados.

Efeitos farmacodinâmicos

Adultos:

O tratamento com Vesicare, em doses diárias de 5 mg e 10 mg, foi estudado em vários ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação, em mulheres e homens com bexiga hiperativa.

Como se mostra na tabela seguinte, ambas as doses de 5 mg e 10 mg de Vesicare produziram melhorias estatisticamente significativas nos parâmetros de avaliação primários e secundários comparativamente a placebo. A eficácia foi observada dentro de uma semana desde o início do tratamento, estabilizando durante um período de 12 semanas. Um estudo aberto de longa duração demonstrou que a eficácia foi mantida durante pelo menos 12 meses. Após 12 semanas de tratamento, aproximadamente 50% dos doentes que sofriam de incontinência antes do tratamento estavam livres de episódios de incontinência e, adicionalmente, 35% dos doentes atingiram uma frequência miccional inferior a 8 micções por dia. O tratamento dos sintomas da bexiga hiperativa também resultou num benefício em várias medidas de Qualidade de Vida, tais como a perceção geral de saúde, impacto na incontinência, limitação de funções, limitações físicas, limitações sociais, emoções, gravidade dos sintomas, medidas de gravidade e sono/energia.

Resultados (dados agregados) de 4 estudos controlados de fase III com uma duração de tratamento de 12 semanas

	Placebo	Vesicare 5 mg 1 x dia	Vesicare 10 mg 1 x dia	Tolterrodina 2 mg 2 x dia
N.º de micções/24h				
Média da linha de base	11,9	12,1	11,9	12,1
Redução média a partir da linha de base	1,4	2,3	2,7	1,9
% de alteração a partir da linha de base	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
valor de p*		<0,001	<0,001	0,004
N.º de episódios de urgência/24h				
Média da linha de base	6,3	5,9	6,2	5,4
Redução média a partir da linha de base	2,0	2,9	3,4	2,1
% de alteração a partir da linha de base	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
valor de p*		<0,001	<0,001	0,031

N.º de episódios de incontinência/24h				
Média da linha de base	2,9	2,6	2,9	2,3
Redução média a partir da linha de base	1,1	1,5	1,8	1,1
% de alteração a partir da linha de base	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
valor de p*		<0,001	<0,001	0,009
N.º de episódios de noctúria/24h				
Média da linha de base	1,8	2,0	1,8	1,9
Redução média a partir da linha de base	0,4	0,6	0,6	0,5
% de alteração a partir da linha de base	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
valor de p*		0,025	<0,001	0,199
Volume urinado/micção				
Média da linha de base	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Aumento médio a partir da linha de base	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% de alteração a partir da linha de base	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
valor de p*		<0,001	<0,001	<0,001
N.º de fraldas/24h				
Média da linha de base	3,0	2,8	2,7	2,7
Redução média a partir da linha de base	0,8	1,3	1,3	1,0
% de alteração a partir da linha de base	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
valor de p*		<0,001	<0,001	0,010

Nota: Em 4 dos estudos principais, foram utilizados Vesicare 10 mg e placebo. Em 2 destes 4 estudos, também foi utilizado Vesicare 5 mg e um destes estudos incluiu a tolterrodina 2 mg duas vezes por dia.

Nem todos os parâmetros e grupos de tratamento foram avaliados em cada estudo individual. Portanto, o número de doentes listados pode diferir por parâmetro e grupo de tratamento.

*Valor de p para a comparação por pares contra placebo.

População pediátrica:

Bexiga Hiperativa

Crianças e adolescentes (5 anos e superior):

O tratamento com Vesicare suspensão oral foi estudado em dois estudos clínicos. Um estudo clínico de 12 semanas com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo (905-CL-076) foi realizado em 189 doentes pediátricos com BH (73 crianças com idades entre 5 e 11 anos e 22 adolescentes com idades entre 12 e 17 anos foram tratados com solifenacina). Seguiu-se um estudo aberto de extensão de longa duração de 40 semanas (905-CL-077) em 148 doentes pediátricos (119 crianças e 29 adolescentes foram tratados com solifenacina). Em ambos os estudos, a maioria dos doentes aumentou gradualmente a dose até atingir o peso base equivalente a 10 mg, em adultos.

No estudo 905-CL-076, Vesicare suspensão oral não mostrou melhoria estatisticamente significativa no parâmetro de avaliação primário de volume médio expelido por micção em comparação com placebo na população global.

Em crianças (com idades entre 5 e 11 anos) foi observada uma diferença estatisticamente significativa para este parâmetro de avaliação primário. Não foi observada uma melhoria estatisticamente significativa nos parâmetros de avaliação secundários de frequência miccional, número de episódios de incontinência por dia e número de dias secos por semana. Não foram notificados efeitos adversos inesperados ou não listados para todo o intervalo de doses testadas.

No estudo aberto de extensão, não foram notificados efeitos adversos inesperados ou não listados. O perfil de segurança da solifenacina em doentes pediátricos durante a exposição a longo prazo foi comparável à observada em adultos.

Hiperatividade neurogénica do detrusor

Crianças e adolescentes (idade compreendida entre os 6 meses até aos 18 anos):

Vesicare suspensão oral foi avaliado em dois estudos abertos de 52 semanas, controlados na linha de base, de titulação sequencial de dose para o tratamento de hiperatividade neurogénica do detrusor (HND) em doentes pediátricos entre os 6 meses até aos 18 anos (estudos 905-CL-074 e 905-CL-047).

No estudo 905-CL-074, um total de 4 doentes com idades entre os 6 meses e menos de 2 anos e 19 doentes com idades entre os 2 anos e menos de 5 anos receberam tratamento com Vesicare suspensão oral, enquanto no estudo 905-CL-047, um o total de 76 doentes com idades entre os 5 anos e menos de 18 anos receberam tratamento com Vesicare suspensão oral.

Em ambos os estudos, o parâmetro de avaliação primário foi a alteração desde a linha de base na capacidade cistométrica máxima (MCC) após 24 semanas de tratamento com Vesicare suspensão oral. As crianças tratadas com Vesicare suspensão oral tiveram um aumento estatisticamente significativo na MCC em comparação com a linha de base após 24 semanas de tratamento. A magnitude das alterações observadas nos parâmetros de avaliação primários e secundários em crianças (5 anos a menos de 12 anos) e adolescentes (12 anos a menos de 18 anos) foi comparável.

Os resultados para o parâmetro de avaliação primário nos estudos clínicos de Vesicare suspensão oral em doentes pediátricos com HND são apresentados na tabela abaixo. Os efeitos do tratamento foram mantidos durante 52 semanas.

Alteração desde a linha de base até 24 Semanas para Vesicare suspensão oral

Parâmetro	Idades dos 6 meses até menos de 5 anos Média (DP, n)	Idades dos 5 anos até menos de 18 anos Média (DP, n)
Parâmetro de avaliação primário		
Capacidade Cistométrica Máxima (ml)		
Linha de base	92,3 (38,2; 21)	223,7 (132,9; 55)
Semana 24	129,4 (40,2; 21)	279,1 (126,8; 49)
Alteração desde a linha de base	37,0 (35,9; 21) P = < 0,001 95% IC: 20,7; 53,4	57,2 (107,7; 49) P = < 0,001 95% IC: 26,3; 88,1

As medidas urodinâmicas secundárias também demonstraram uma melhoria desde a linha de base até à Semana 24, em ambos os grupos etários. Em doentes dos 6 meses a menos de 5 anos de idade, a *compliance* da bexiga aumentou (alteração média: 5,1 ml/cmH₂O, DP: 6,82; IC 95%: 2,0; 8,2), o número de contrações hiperativas > 15 cmH₂O diminuiu (variação média: -7,0; DP: 8,6; IC 95%: -11,0; -3,1) e o volume da bexiga até à primeira contração do detrusor > 15 cmH₂O, expresso em % da capacidade esperada da bexiga, melhorou (mediana da linha de base: 38,00%; semana 24, mediana 99,89%). Em doentes dos 5 anos a menos de 18 anos de idade, a *compliance* da bexiga aumentou (variação média: 9,1 ml/cmH₂O, DP: 28,6; IC 95%: 1,0; 17,2), o número de contrações hiperativas > 15 cmH₂O diminuiu (variação média: 2,3; DP: 5,1; IC 95%: -3,7; -0,8) e o volume da bexiga até à primeira contração do detrusor > 15 cmH₂O, expressa em % da capacidade esperada da bexiga, melhorou (mediana de linha de base: 28,25%; semana 24, mediana 58,28%).

Avaliações adicionais baseadas no diário demonstraram melhoria desde a linha de base até à Semana 24 em ambos os grupos etários. Em doentes dos 6 meses a menos de 5 anos de idade, o volume máximo por cateterismo médio por dia aumentou (variação média: 40,3 ml, DP: 50,0; IC 95%: 16,2; 64,4), o número médio de períodos entre cateterismos intermitentes limpos com episódios de incontinência em 24 horas diminuiu (variação média: -1,31; DP: 1,35; IC 95%: -1,99; -0,64). Em doentes, dos 5 anos a menos de 18 anos, o volume máximo por cateterismo médio por dia aumentou (variação média: 67,45 ml; DP: 88,07; IC 95%: 42,68; 92,22) e a média de episódios de incontinência em 24 horas diminuiu (variação média: -1,60; DP: 2,04; IC 95%: -2,18; -1,03).

O tratamento com Vesicare suspensão oral em crianças e adolescentes foi bem tolerado em todos os níveis de dose. Não foram identificadas novas preocupações de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido da solifenacina em adultos.

Não existem dados de estudos clínicos disponíveis, para além de um ano, no tratamento de HND em crianças e adolescentes.

Existe uma experiência clínica limitada em doentes pediátricos com HND com menos de 2 anos de idade. Não foram realizados estudos clínicos em doentes pediátricos com HND com menos de 6 meses de idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral da solifenacina em adultos, a concentração plasmática máxima (C_{max}) da solifenacina é atingida após 4 a 12 horas. O t_{max} é independente da dose. A C_{max} e a área sob a curva (AUC) aumentam em proporção com a dose entre 5 a 40 mg. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 90%.

A ingestão de alimentos não afeta a C_{max} e a AUC da solifenacina.

Distribuição

O volume aparente da solifenacina após administração intravenosa é cerca de 600 L. A solifenacina liga-se às proteínas plasmáticas numa grande extensão (aproximadamente 98%), principalmente à glicoproteína α_1 -ácida.

Biotransformação

A solifenacina é extensivamente metabolizada pelo fígado, principalmente pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). No entanto, existem vias metabólicas alternativas que podem contribuir para o metabolismo da solifenacina. A depuração sistémica da solifenacina é cerca de 9,5 l/h e a semivida terminal da solifenacina é 45-68 horas. Após a dose oral, um metabolito farmacologicamente ativo (4R-hidroxi-solifenacina) e três metabolitos inativos (N-glucuronido, N-óxido e 4R-hidroxi-N-óxido de solifenacina) foram identificados no plasma em adição à solifenacina.

Eliminação

Após a administração única de 10 mg de solifenacina-[^{14}C -marcada], cerca de 70% da radioatividade foi detetada na urina e 23% nas fezes, durante 26 dias. Na urina, aproximadamente 11% da radioatividade foi recuperada como substância ativa inalterada; cerca de 18% como metabolito N-óxido, 9% como metabolito 4R-hidroxi-N-óxido e 8% como metabolito 4R-hidroxi (metabolito ativo).

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética é linear no intervalo da dose terapêutica.

Outras populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico baseado na idade. Estudos em idosos mostraram que a exposição à solifenacina, expressa como a AUC, após a administração de succinato de solifenacina (5 mg e 10 mg uma vez por dia) era similar em indivíduos idosos saudáveis (com idade entre os 65 e 80 anos) e indivíduos jovens saudáveis (com menos de 55 anos de idade). A taxa média de absorção expressa como t_{max} foi ligeiramente inferior nos idosos e a semivida terminal foi aproximadamente 20% maior em indivíduos idosos. Estas modestas diferenças foram consideradas não clinicamente significativas.

Crianças e adolescentes (2 anos a 18 anos de idade):

A farmacocinética da solifenacina após um ajuste posológico baseado no peso, em crianças e adolescentes com BH (5 anos de idade e superior) e HND (2 anos a 18 anos de idade), foi semelhante

à observada em adultos, com um t_{max} e $t_{1/2}$ ligeiramente mais curtos; estas diferenças não foram consideradas clinicamente significativas.

Género

A farmacocinética da solifenacina não é influenciada pelo género.

Raça

A farmacocinética da solifenacina não é influenciada pela raça.

Compromisso renal

A AUC e a C_{max} da solifenacina em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não foram significativamente diferentes das encontradas em voluntários saudáveis. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min) a exposição à solifenacina foi significativamente maior que nos controlos, com um aumento da C_{max} de cerca de 30%, da AUC de mais de 100% e da $t_{1/2}$ de mais de 60%. Foi observada uma relação estatisticamente significativa entre a depuração da creatinina e a depuração da solifenacina. Não foi estudada a farmacocinética em doentes sujeitos a hemodiálise.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado (7 a 9 na escala de Child-Pugh) a C_{max} não é afetada, a AUC aumenta 60% e a $t_{1/2}$ duplica. Não foi estudada a farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, fertilidade, desenvolvimento embrionário e fetal, genotoxicidade e potencial carcinogénico. No estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em murganhos, o tratamento materno com solifenacina durante a lactação causou uma taxa de sobrevivência pós-parto dose-dependente mais baixa, diminuição do peso das crias e desenvolvimento físico mais lento em níveis clinicamente relevantes. O aumento da mortalidade relacionado com a dose sem sinais clínicos precedentes, ocorreu em ratinhos jovens, desde os dias 10 ou 21 após o nascimento, com doses que atingiram um efeito farmacológico e ambos os grupos obtiveram mortalidade superior em comparação com ratinhos adultos. Nos ratinhos jovens tratados desde o dia 10 pós-natal, a exposição plasmática foi superior em comparação com ratinhos adultos; desde o dia 21 pós-natal em diante, a exposição sistémica foi comparável a ratinhos adultos. Não são conhecidas as implicações clínicas do aumento da mortalidade em ratinhos jovens. Vesicare suspensão oral não demonstrou potencial para irritar os olhos quando testado em coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polacrilina de potássio

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)

Propilenoglicol (E1520)

Simeticone emulsão a 30%; constituída por simeticone, triestearato de sorbitano de polietilenoglicol (E436), metilcelulose (E461), estearato de polietilenoglicol, glicéridos, goma xantana (E415), ácido benzóico (E210), ácido sórbico (E200), ácido sulfúrico (E513) e água.

Carbómero

Xilitol (E967)

Acessulfame de potássio (E950)

Aroma natural de laranja; consiste em óleos essenciais de laranja, substâncias aromatizantes naturais, etanol, propilenoglicol (E1520), butirato de hidroxianisol (E320) e água

Hidróxido de sódio

Água destilada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira abertura do frasco, a suspensão oral pode ser armazenada até 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frasco de origem, para proteger da luz.

Conservar a seringa para administração oral limpa e em ambiente seco, protegendo da luz solar e do calor.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de 150 ml de Vesicare suspensão oral, âmbar, em tereftalato de polietileno (PET) com uma tampa de rosca de polietileno (PE), um forro de celulose e vedação de vinil, numa embalagem de cartão. Os dispositivos para dosagem e administração encontram-se dentro da embalagem: seringa para administração oral de 5 ml e adaptador para conectar a seringa ao gargalo do frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa para administração oral disponibilizada com Vesicare suspensão oral deverá ser usada com o adaptador para medir a dose correta.

Preparação para a primeira utilização do frasco de Vesicare suspensão oral

1. Lave cuidadosamente as mãos.
2. Abra a embalagem e retire o frasco, a seringa e o adaptador.
3. Coloque o frasco numa superfície plana e retire a tampa.
4. Pressione com firmeza o adaptador no gargalo do frasco.
5. Certifique-se de que o adaptador está firmemente conectado ao gargalo do frasco.
6. O adaptador deverá permanecer no gargalo do frasco até ao final do período de validade de 28 dias.
7. Volte a colocar a tampa no frasco.

Antes de cada administração oral

1. Lave cuidadosamente as mãos.
2. Agite o frasco de Vesicare suspensão oral pelo menos 20 vezes.
3. Retire a tampa do frasco e certifique-se de que o adaptador se encontra conectado ao gargalo do frasco. Introduza a ponta da seringa para administração oral na abertura central do adaptador do frasco até que fique firmemente no lugar.
4. Cuidadosamente, vire o frasco e a seringa de cabeça para baixo, certificando-se de que o adaptador permanece no lugar.
5. Lentamente, puxe para trás o êmbolo da seringa para retirar do frasco invertido a quantidade prescrita pelo seu médico.
6. Elimine o excedente, se tiver sido retirado medicamento em excesso.
7. Certifique-se de que não existem bolhas de ar na seringa. Se surgirem bolhas de ar, empurre o êmbolo para cima para retirar uma potencial bolha.

8. Deixe a seringa na mesma posição e gire o frasco para a posição inicial, garantindo que o êmbolo da seringa não se move. Retire cuidadosamente a seringa do adaptador. O adaptador deverá permanecer no lugar.
9. Confirme que foi medida a dose adequada. Coloque a seringa na boca e empurre cuidadosamente o êmbolo para administrar o medicamento ao doente.
10. Após a administração da dose, coloque a tampa no frasco.
11. Passe a seringa por água morna e deixe secar.

Nota: Se o doente necessitar de uma dose > 5 ml, enxague a ponta da seringa com água morna antes de reutilizar.

Limpeza da seringa para administração oral

Após a utilização, limpe a seringa apenas com água morna.

A seringa poderá ser usada ao longo do período de validade de 28 dias após a primeira abertura (ver Secção 6.3).

Eliminação

O frasco, a seringa, o adaptador e qualquer medicamento não utilizado devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Descarte qualquer medicamento remanescente após 28 dias da abertura do frasco. Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Farma, Lda.
Lagoas Park
Edifício 5
Torre C, Piso 6,
2740-245 Porto Salvo

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5661541

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 de setembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2022