

23. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vesicare, oral suspension**

**0. D.SP.NR.**

22320

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vesicare 1 mg/ml oral suspension

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Vesicare oral suspension indeholder 1 mg/ml solifenacinsuccinat, svarende til 0,75 mg/ml solifenacin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Benzoesyre (E210) 0,015 mg/ml.

Methylparahydroxybenzoat (E218) 1,6 mg/ml

Propylenglycol (E1520) 20 mg/ml.

Propylparahydroxybenzoat (E216) 0,2 mg/ml

Dette lægemiddel indeholder 48,4 mg alkohol (ethanol) pr. maksimal dosis på 10 ml. Ethanolen stammer fra den naturlige appelsinsmag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral suspension.

En hvid til offwhite vandig, homogen suspension med appelsinsmag.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Overaktiv blære hos voksne*

Vesicare oral suspension er indiceret til symptomatisk behandling af tranginkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladningstrang, som kan forekomme hos patienter med overaktiv blære (OAB).

*Neurogen detrusoroveraktivitet*

Vesicare oral suspension er indiceret til behandling af neurogen detrusoroveraktivitet (NDO) hos pædiatriske patienter i alderen 2 til 18 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Overaktiv blære**

Voksne, inklusive ældre:

Den anbefalede dosis er 5 mg (5 ml) solifenacinsuccinat én gang daglig. Dosis kan øges til 10 mg (10 ml) solifenacinsuccinat én gang daglig, hvis der er behov for det.

*Pædiatrisk population*

Virkningen af Vesicare hos børn og unge med overaktiv blære er ikke fastslået. Vesicare bør derfor ikke bruges til behandling af overaktiv blære hos børn og unge under 18 år. De tilgængelige data er beskrevet under pkt. 5.1 og 5.2.

**Neurogen detrusoroveraktivitet**

Pædiatrisk population (2 til 18 år):

Den anbefalede dosis af Vesicare oral suspension bestemmes ud fra patientens vægt. Behandlingen skal påbegyndes ved den anbefalede startdosis. Dosis kan derefter øges til den lavest effektive dosis. Den maksimale dosis må ikke overskrides. Ved længerevarende behandling skal patienterne regelmæssigt vurderes med henblik på behandlingsophør og eventuel dosisjustering, mindst en gang om året eller om nødvendigt oftere. Doserne i henhold til patientens kropsvægt ses i skemaet nedenfor.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vægtinterval (kg) | Startdosis (ml) §1 | Maksimale dosis (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 |

§ Den orale suspension af Vesicare har en koncentration på 1 mg/ml.

1 Svarende til steady state-eksponering efter en daglig dosis på 5 mg hos voksne

2 Svarende til steady state-eksponering efter en daglig dosis på 10 mg hos voksne

Vesicare oral suspension skal tages en gang dagligt gennem munden.

Vesicare oral suspension må ikke anvendes til børn under 2 år.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) skal behandles med forsigtighed, og dosis må ikke overskride 5 mg (5 ml) én gang daglig (voksne), og startdosis må ikke overskrides (børn og unge) (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion. Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) skal behandles med forsigtighed, og dosis må ikke overskride 5 mg (5 ml) én gang daglig (voksne), og startdosis må ikke overskrides (børn og unge) (se pkt. 5.2).

*Potente cytochrom P450 3A4-hæmmere*

Den maksimale dosis af Vesicare oral suspension bør begrænses til 5 mg (5 ml) (voksne) og højst til startdosis (børn og unge) ved samtidig behandling med ketoconazol eller terapeutiske doser af andre potente CYP3A4-hæmmere f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (se pkt. 4.5).

Administration

Vesicare oral suspension skal tages oralt efterfulgt af et glas vand. Den må ikke indtages sammen med mad og/eller andre drikkevarer. Samtidig indtagelse af mad og/eller drikkevarer kan medføre frigivelse af solifenacin i munden, hvilket giver en bitter smag og en følelsesløs fornemmelse i munden.

Anvend sprøjte og adapter der følger med Vesicare oral suspen­sion til afmåling af den korrekte dosis (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

Ved brug til behandling af overaktiv blære er solifenacin kontraindiceret hos patienter med urinretention.

Ved brug til behandling af overaktiv blære eller neurogen detrusoroveraktivitet er solifenacin kontraindiceret hos

* Patienter med, svær gastrointestinal lidelse (inkl. toksisk megacolon), myastenia gravis eller snævervinkelglaukom og hos patienter med risiko for disse lidelser.
* Patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Patienter, der er i hæmodialysebehandling (se pkt. 5.2)
* Patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2)
* Patienter med svær nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion, som er i samtidig behandling med en stærk CYP3A4-hæmmer f.eks. ketoconazol (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Andre årsager til hyppig vandladning (hjertesvigt eller nyrelidelser) bør undersøges før behandling med solifenacin påbegyndes. Ved samtidig urinvejsinfektion bør passende antibiotisk behandling igangsættes.

Solifenacin skal anvendes med forsigtighed til patienter med:

* klinisk signifikant blæreobstruktion hvor der ikke er ren intermitterende kateterisering på grund af risiko for urinretention
* gastrointestinale obstruktive lidelser
* risiko for nedsat gastrointestinal motilitet
* svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min). Dosis bør ikke overskride 5 mg (5 ml) for voksne og startdosis for børn og unge hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).
* moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9). Dosis bør ikke overskride 5 mg (5 ml) for voksne og startdosis for børn og unge hos disse patienter (se pkt. 5.2 og 5.2).
* samtidig brug af en stærk CYP3A4-hæmmer f.eks. ketoconazol. Dosis bør ikke overskride 5 mg (5 ml) for voksne og startdosis for børn og unge hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.5).
* hiatushernie/gastroøsofageal refluks og/eller til patienter, der samtidig tager medicin, som kan forårsage eller forværre øsofagitis (såsom bisfosfonater)
* autonom neuropati

QT-forlængelse og *Torsades de pointes* er blevet observeret hos patienter med risikofaktorer såsom allerede eksisterende langt QT-syndrom eller hypokaliæmi.

Angioødem med luftvejsobstruktion er rapporteret hos nogle patienter i behandling med solifenacin. Såfremt angioødem opstår bør behandling med solifenacin seponeres og anden relevant behandling og/eller foranstaltninger igangsættes.

Anafylaktisk reaktion er blevet rapporteret hos nogle patienter i behandling med solifenacin. Hos patienter, der udvikler anafylaktiske reaktioner, bør behandling med solifenacin seponeres og anden relevant behandling og/eller foranstaltninger igangsættes.

Den maksimale virkning af solifenacin kan tidligst fastslås efter 4 ugers behandling.

Vesicare oral suspension indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat, som kan fremkalde allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

Vesicare oral suspension indeholder 48,4 mg alkohol (ethanol) pr. maksimal dosis på 10 ml. Mængden af ethanol i 10 ml Vesicare oral suspension svarer til 1 ml øl (4 % w/v) eller mindre end 1 ml vin (10 % w/v). Den lille mængde af alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen mærkbare effekter.

Vesicare oral suspension indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.

Vesicare oral suspensionindeholder 0,015 mg benzoesyre pr. ml, hvilket svarer til 0,15 mg/10 ml.

Vesicare oral suspensionindeholder 20 mg propylenglycol pr. ml, hvilket svarer til 200 mg/10 ml.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakologiske interaktioner

Samtidig behandling med andre lægemidler, der har antikolinerge egenskaber kan resultere i mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger. Der skal gå ca. en uge efter ophør af solifenacin-behandling inden en anden antikolinerg behandling påbegyndes. Den terapeutiske virkning af solifenacin kan nedsættes ved samtidig administration af kolinerge receptoragonister.

Solifenacin kan reducere virkningen af lægemidler, der stimulerer den gastrointestinale motilitet, f.eks. metoclopramid og cisaprid.

Farmakokinetiske interaktioner

*In vitro*-studier har vist, at solifenacin ikke hæmmer CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 fra humane levermicrosomer ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at solifenacin ændrer clearance for lægemidler, der metaboliseres af disse CYP-enzymer.

Andre lægemidlers virkning på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af ketoconazol (200 mg/dag), en stærk CYP3A4-hæmmer, resulterede i en fordobling af solifenacins AUC, mens ketoconazol 400 mg/dag resulterede i en tredobbelt stigning af solifenacins AUC. Derfor bør maksimal solifenacin-dosis begrænses til 5 mg (5 ml) for voksne og til startdosis for børn og unge ved samtidig behandling med ketoconazol eller terapeutiske doser af andre stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med solifenacin og en stærk CYP3A4-hæmmer er kontraindiceret hos patienter med svær nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion.

Virkningen af enzyminduktion på solifenacins og dets metabolitters farmakokinetik er ikke undersøgt tillige med effekten af højaffinitet CYP3A4-substrater på solifenacin. Da solifenacin metaboliseres af CYP3A4 er farmakokinetiske interaktioner mulige med andre CYP3A4-substrater med højere affinitet (f.eks. verapamil, diltiazem) og CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin).

Solifenacins virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*Orale kontraceptiva*

Indtag af solifenacin har ikke vist farmakokinetisk interaktion af solifenacin med orale kombinationskontraceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

*Warfarin*

Indtag af solifenacin ændrede ikke på *R*-warfarins eller *S*-warfarins farmakokinetik eller deres virkning på protrombintiden.

*Digoxin*

Indtag af solifenacin viste ikke nogen virkning på digoxins farmakokinetik.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ingen tilgængelige data fra kvinder, som er blevet gravide under behandling med solifenacin. Dyreforsøg indikerer ikke direkte skadelige virkninger på fertilitet, embryoets/fostrets udvikling eller fødsel (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide.

### Amning

Der er ingen tilgængelige data vedrørende udskillelsen af solifenacin i modermælk hos mennesker. Solifenacin og/eller dets metabolitter udskilles i mælk hos mus og forårsager en dosisafhængig mangel på trivsel hos nyfødte mus (se pkt. 5.3). Solifenacin bør derfor undgås ved amning.

### Fertilitet

Der er ingen kliniske data om effekt af solifenacin på fertilitet. Der blev ikke oberserveret påvirkning af fertilitet hos dyr.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Da solifenacin, som øvrige antikolinergika, kan forårsage akkomodationsforstyrrelser og i ikke almindelige tilfælde somnolens og træthed (se pkt. 4.8 Bivirkninger), kan evnen til at køre bil og betjene maskiner påvirkes negativt.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Som følge af den farmakologiske effekt af solifenacin kan solifenacin forårsage antikolinerge bivirkninger, som (generelt) er af mild eller moderat grad. Forekomsten af disse antikolinerge bivirkninger er dosisrelateret. Den hyppigst rapporterede bivirkning for solifenacin er mundtørhed, som forekom hos 11% af patienterne behandlet med 5 mg én gang daglig, 22% af patienterne behandlet med 10 mg én gang daglig og 4% af patienterne behandlet med placebo. Graden af mundtørhed var generelt mild og førte kun lejlighedsvis til, at behandlingen blev afbrudt. Generelt var compliance meget høj (ca. 99%), og ca. 90% af patienterne, der blev behandlet med solifenacin, gennemførte den fulde behandlingsperiode på 12 uger.

Bivirkningstabel

| **Systemorgan-klasser i henhold til MedDRA** | **Meget almindelig ≥1/10** | **Almindelig**  **≥1/100, <1/10** | **Ikke almindelig**  **≥1/1000, <1/100** | **Sjælden**  **≥ 1/10.000, <1/1000** | **Meget sjælden**  **<1/10.000** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | Urinvejsinfektion, blære-betændelse |  |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion\* |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  |  |  |  | Nedsat appetit\*  Hyperkaliæmi\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  |  |  | Hallucina­tioner\*  Forvirrings­tilstand\* | Delirium\* |
| **Nervesystemet** |  |  | Somnolens, ændret smags-opfattelse | Svimmelhed\*  Hovedpine\* |  |  |
| **Øjne** |  | Sløret syn | Tørre øjne |  |  | Glaukom\* |
| **Hjerte** |  |  |  |  |  | *Torsades de pointes*\*  EKG visende QT-forlængelse\*  Atrieflimmer\*  Palpitationer\*  Takykardi\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Nasal tørhed |  |  | Dysfoni\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | Mundtør-hed | Konstipa-tion, kvalme, dyspepsi, abdominal-smerter | Gastro- øsofageal refluks, tør hals | Colon- obstruktion, påvirkning af afføring  Opkastning\* |  | Ileus\*  Abdominalt ubehag\* |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  |  | Leversygdom\*  Unormal leverfunktionstest\* |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Tør hud | Kløe\*, udslæt\* | Erythema multi-forme\*, nældefe-ber\*  Angioø-dem\* | Eksfoliativ dermatitis\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  |  |  |  | Muskelsvaghed\* |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Vandladnings­besvær | Urinretention |  | Nedsat nyrefunktion\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** |  |  | Træthed, perifere ødemer |  |  |  |

\* observeret efter markedsføring

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden af solifenacin oral suspension er blevet evalueret hos 95 pædiatriske patienter fra 2 år til under 18 år med neurogen detrusoroveraktivitet i to åbne forsøg. Almindelige bivirkninger observeret hos den pædiatriske population med NDO omfatter: konstipation, mundtørhed, abdominalsmerter, somnolens, urinvejsinfektion, positiv bakterietest og QT-forlængelse. Forekomsten af konstipation hos patienter, som fik behandling med solifenacin oral suspension, var højere i gruppen, der fik den maksimale dosis, i forhold til gruppen, der fik startdosis.

Hos pædiatriske patienter med NDO er der ikke indberettet alvorlige bivirkninger. Den bivirkning, som hyppigst førte til behandlingsophør, var QT-forlængelse.

Generelt svarer sikkerhedsprofilen hos børn og unge til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering med solifenacin kan potentielt give alvorlige antikolinerge bivirkninger. Den højeste dosis af solifenacin, der ved et uheld blev givet en patient var 280 mg i et tidsrum på 5 timer, hvilket ændrede patientens mentale status, men uden behov for indlæggelse.

Behandling

I tilfælde af overdosering med solifenacin skal patienten behandles med aktivt kul. Ventrikelskylning er gavnligt, hvis den udføres inden for 1 time, men opkastning bør ikke induceres.

Som med øvrige antikolinerge midler, kan symptomerne behandles som følger:

* Alvorlige centrale antikolinerge virkninger som hallucinationer eller udtalt excitation behandles med physostigmin eller carbachol.
* Kramper eller udtalt excitation behandles med benzodiazepiner.
* Respirationsinsufficiens behandles med kunstigt åndedræt.
* Takykardi behandles med beta-blokkere.
* Urinretention behandles med kateterisation.
* Mydriasis behandles med pilocarpin-øjendråber, og/eller patienten placeres i et mørkt rum.

Som med øvrige antimuskarine midler bør man i tilfælde af overdosering være ekstra opmærksom på patienter med kendt risiko for QT-forlængelse (dvs. hypokaliæmi, bradykardi og samtidig administration af lægemidler, der forlænger QT-intervallet) og eksisterende relevante hjertelidelser (dvs. myokardieiskæmi, arytmi, hjertesvigt).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologiske midler, Midler mod hyppig urinering og inkontinens. ATC-kode: G 04 BD 08.

Virkningsmekanisme

Solifenacin er en kompetitiv, specifik kolinerg-receptorantagonist.

Urinblæren innerveres af parasympatiske kolinerge nerver. Acetylcholin sammentrækker den glatte detrusormuskel via muskarinreceptorer, for hvilke M3-subtypen overvejende er involveret. Farmakologiske *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser viser, at solifenacin er en kompetitiv hæmmer af den muskarine M3-subtypereceptor. Det er desuden vist, at solifenacin er en specifik muskarin receptorantagonist idet det har lav eller ingen affinitet for andre undersøgte receptorer og ionkanaler.

Farmakodynamisk virkning

*Voksne:*

Behandling med Vesicare i doser på 5 mg og 10 mg daglig er blevet undersøgt i adskillige dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede kliniske studier hos mænd og kvinder med overaktiv blære.

Som vist i nedenstående tabel giver både 5 mg og 10 mg Vesicare-doser statistisk signifikante forbedringer i primære og sekundære endpoints sammenlignet med placebo. Effekten ses inden for en uges behandling efter start af behandlingen og stabiliseres i løbet af de næste 12 uger. Et åbent langtidsstudie viste, at effekten opretholdes i mindst 12 måneder. Efter 12 ugers behandling var ca. 50% af patienterne, der før behandling led af inkontinens, fri for inkontinensepisoder, og 35% af patienterne opnåede desuden en vandladningsfrekvens på mindre end 8 vandladninger per dag. Behandling af symptomerne forbundet med overaktiv blære forbedrede også livskvaliteten, såsom generel sundhedsopfattelse, betydningen af at være inkontinent, rollebegrænsninger, fysiske begrænsninger, sociale begrænsninger, følelser, sværhedsgrad af symptomer, sværhedsgradsmålinger og søvn/energi.

***Resultater (poolede data) fra 4 kontrollerede fase 3-studier med 12 ugers behandlingsvarighed***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Vesicare 5 mg en gang daglig** | **Vesicare 10 mg en gang daglig** | **Tolterodin**  **2 mg to gange daglig** |
| Antal vandladninger pr. 24 timer |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig *baseline*  Gennemsnitlig reduktion fra *baseline*  % ændring fra *baseline*  n  p-værdi\* | 11,9  1,4  (12%) 1138 | 12,1  2,3  (19%) 552 <0,001 | 11,9  2,7  (23%) 1158 <0,001 | 12,1  1,9  (16%) 250 0,004 |
| Antal urgeepisoder pr. 24 timer |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig *baseline*  Gennemsnitlig reduktion fra *baseline*  % ændring fra *baseline*  n  p-værdi\* | 6,3  2,0  (32%) 1124 | 5,9  2,9  (49%) 548 <0,001 | 6,2  3,4  (55%) 1151 <0,001 | 5,4  2,1  (39%) 250 0,031 |
| Antal episoder af inkontinens pr. 24 timer |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig *baseline*  Gennemsnitlig reduktion fra *baseline*  % ændring fra *baseline*  n  p-værdi\* | 2,9  1,1  (38%) 781 | 2,6  1,5  (58%) 314 <0,001 | 2,9  1,8  (62%) 778 <0,001 | 2,3  1,1  (48%) 157 0,009 |
| Antal episoder af nocturi pr. 24 timer |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig *baseline*  Gennemsnitlig reduktion fra *baseline*  % ændring fra *baseline*  n  p-værdi\* | 1,8  0,4  (22%) 1005 | 2,0  0,6  (30%) 494 0,025 | 1,8  0,6  (33%) 1035 <0,001 | 1,9  0,5  (26%) 232 0,199 |
| Mængde af udtømning pr. vandladning |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig *baseline*  Gennemsnitlig øgning fra *baseline*  % ændring fra *baseline*  n  p-værdi\* | 166 ml  9 ml  (5%) 1135 | 146 ml  32 ml  (21%) 552 <0,001 | 163 ml  43 ml  (26%) 1156 <0,001 | 147 ml  24 ml  (16%) 250 <0,001 |
| Antal af bind pr. 24 timer |  |  |  |  |
| Gennemsnitlig *baseline*  Gennemsnitlig reduktion fra *baseline*  % ændring fra *baseline*  n  p-værdi\* | 3,0  0,8  (27%) 238 | 2,8  1,3  (46%) 236 <0,001 | 2,7  1,3  (48%) 242 <0,001 | 2,7  1,0  (37%) 250 0,010 |

Bemærk: I 4 af de pivotale studier blev der brugt Vesicare 10 mg og placebo. I 2 ud af 4 studier blev også Vesicare 5 mg brugt, og ét af studierne inkluderede tolterodin 2 mg 2 gange daglig. Ikke alle parametre og behandlingsgrupper er evalueret for de enkelte studier. Derfor kan antallet af patienter afvige pr. parameter og behandlingsgruppe.

\*p-værdi for den parvise sammenligning med placebo

*Pædiatrisk population:*

Overaktiv blære

*Børn og unge (5 år og ældre):*

Behandling med Vesicare oral suspension blev undersøgt i to kliniske studier. Et 12-ugers

dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret, klinisk forsøg (905-CL-076) blev udført i 189 pædiatriske patienter med OAB (73 børn i alderen 5 til 11 år og 22 unge i alderen 12 til 17 år blev behandlet med solifenacin). Dette blev efterfulgt af et 40-ugers langsigtet, åbent forlængelsesstudie (905-CL-077) i 148 pædiatriske patienter (119 børn og 29 unge blev behandlet med solifenacin). I begge studier blev størstedelen af ​​patienterne optitreret til den vægtbaserede dosis svarende til 10 mg hos voksne.

I studie 905-CL-076 viste Vesicare oral suspension ikke en statistisk signifikant forbedring i det primære endpoint, gennemsnitlig mængde af udtømning pr vandladning sammenlignet med placebo i den samlede population. Hos børn (i alderen 5 til 11 år) blev der observeret en statistisk signifikant forskel for dette primære endpoint. Der blev ikke observeret signifikant forbedring i de sekundære endpoints for vandladningsfrekvens, antal inkontinens episoder per dag og antal tørre dage om ugen. Ingen uventede eller ikke-listede bivirkninger blev rapporteret for hele det testede dosisinterval.

I det åbne forlængelsesstudie, blev der ikke rapporteret nogen uventede eller ikke-listede bivirkninger. Sikkerhedsprofilen for solifenacin hos pædiatriske patienter under langvarig eksponering var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen observeret hos voksne.

Neurogen detrusoroveraktivitet

*Børn og unge (6 måneder til under 18 år):*To 52-ugers åbne, baseline-kontrollerede, sekventielle dosistitreringsforsøg undersøgte Vesicare oral suspension til behandling af neurogen detrusoroveraktivitet (NDO) hos pædiatriske patienter fra 6 måneder til under 18 år (forsøg 905-CL-074 og 905-CL-047).

I forsøg 905-CL-074 fik i alt 4 forsøgsdeltagere fra 6 måneder til under 2 år og 19 forsøgsdeltagere fra 2 år til under 5 år behandling med Vesicare oral suspension. I forsøg 905-CL-047 fik i alt 76 forsøgsdeltagere fra 5 år til under 18 år behandling med Vesicare oral suspension.

I begge forsøg var det primære endpoint ændringen fra baseline i den maksimale cystometriske kapacitet (MCC) efter 24 ugers behandling med Vesicare oral suspension. Hos børn, der blev behandlet med Vesicare oral suspension, sås en signifikant stigning i MCC sammenlignet med baseline efter 24 ugers behandling. Omfanget af de observerede ændringer i både primære og sekundære endpoints hos børn (fra 5 år til under 12 år) og unge (fra 12 år til under 18 år) var stort set ens.

Resultaterne for de primære endpoints i de kliniske forsøg med Vesicare oral suspension hos pædiatriske patienter med NDO er angivet i nedenstående tabel. Behandlingseffekten blev opretholdt i over 52 uger.

*Ændring fra baseline til 24 uger for Vesicare oral suspension*

| Parameter | Fra 6 måneder til under 5 år  gennemsnit (SD, n) | Fra 5 år til under 18 år  gennemsnit (SD, n) |
| --- | --- | --- |
| Primært endpoint | | |
| Maksimal cystometrisk kapacitet (ml) | | |
| Baseline       Uge 24       Ændring fra baseline | 92,3 (38,2, 21)  129,4 (40,2, 21)  37,0 (35,9, 21)  P = < 0,001  95 % CI: 20,7, 53,4 | 223,7 (132,9, 55)  279,1 (126,8, 49)  57,2 (107,7, 49)  P = < 0,001  95 % CI: 26,3, 88,1 |

Sekundære urodynamiske målinger viste også en forbedring fra baseline til uge 24 i begge grupper. Hos forsøgsdeltagerne fra 6 måneder til under 5 år steg blære-compliance (gennemsnitlig ændring 5,1 ml/cmH2O; SD: 6,82; 95 % CI: 2,0, 8,2), antal overaktive kontraktioner > 15 cm H2O faldt (gennemsnitlig ændring: -7,0; SD: 8,6; 95 % CI: -11,0, -3,1) og blærevolumen indtil første detrusorkontraktion > 15 cmH2O, udtrykt i % af den forventede blærekapacitet, blev forbedret (baselinemedian: 38,00 %; uge 24-median 99,89 %). Hos forsøgsdeltagerne fra 5 år til under 18 år steg blære-compliance (gennemsnitlig ændring: 9,1 ml/cmH2O; SD: 28,6; 95 % CI: 1,0, 17,2), antal overaktive kontraktioner > 15 cmH2O faldt (gennemsnitlig ændring: -2,3; SD: 5,1; 95 % CI: -3,7, -0,8) og blærevolumen indtil første detrusorkontraktion > 15 cmH2O, udtrykt i % af den forventede blærekapacitet, blev forbedret (baselinemedian: 28,25 %; uge 24-median 58,28 %).

Yderligere dagbogsbaserede målinger viste forbedring fra baseline til uge 24 i begge aldersgrupper. Hos forsøgsdeltagere fra 6 måneder til under 5 år steg den gennemsnitlige maksimale kateteriserede volumen pr. dag (gennemsnitlig ændring: 40,3 ml; SD: 50,0; 95 % CI: 16,2, 64,4), og det gennemsnitlige antal perioder mellem rene intermitterende kateteriseringer med inkontinensepisoder pr. 24 timer faldt (gennemsnitlig ændring: -1,31; SD: 1,35; 95 % CI: -1,99, -0,64). Hos forsøgsdeltagere fra 5 år til under 18 år steg den gennemsnitlige maksimale kateteriserede volumen pr. dag (gennemsnitlig ændring: 67,45 ml; SD: 88,07; 95 % CI: 42,68, 92,22), og det gennemsnitlige antal inkontinensepisoder pr. 24 timer faldt (gennemsnitlig ændring: -1,60; SD: 2,04; 95 % CI: -2,18, -1,03).

Behandlingen med Vesicare oral suspension hos børn og unge var veltolereret på alle dosisniveauer. Der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedsmæssige problemer med den kendte sikkerhedsprofil for solifenacin hos voksne.

Der findes ikke data fra kliniske forsøg udover et års behandling for NDO hos børn og unge.

Der er utilstrækkelig klinisk erfaring med pædiatriske patienter med NDO, der er under 2 år. Der er ikke udført kliniske forsøg med pædiatriske patienter med NDO, der er under 6 måneder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgift af solifenacin hos voksne nås maksimal solifenacin-plasmakoncentration (Cmax) efter 4 til 12 timer. Tmax er uafhængig af dosis. Cmax og areal under kurven (AUC) stiger proportionalt med dosis fra 5 mg til 40 mg. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 90%.

Cmax og AUC-værdier for solifenacin påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Fordeling

Solifenacins tilsyneladende fordelingsvolumen efter intravenøs administration er ca. 600 l. En stor del af solifenacin (ca. 98%) er bundet til plasmaproteiner, primært α1-syreglyco­protein.

Biotransformation

Solifenacin metaboliseres hovedsageligt i leveren af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Der eksisterer dog alternative metaboliseringsveje, som kan bidrage til solifenacins metabolisme. Den systemiske clearance af solifenacin er omkring 9,5 l/t og solifenacins terminale halveringstid er 45-68 timer. Efter oral administration er en farmakologisk aktiv (4R-hydroxysolifenacin) og tre inaktive metabolitter (N-glucuronid, N-oxid og 4R-hydroxy-N-oxid af solifenacin) blevet identificeret i plasma ud over solifenacin.

Elimination

Efter en enkelt administration af 10 mg solifenacin (14C-mærket), udskilles ca. 70% radioaktivitet i urin og 23% i fæces i løbet af 26 dage. I urinen udskilles ca. 11% radioaktivitet som uomdannet aktiv substans, ca. 18% som N-oxidmetabolit, 9% som 4R-hydroxy-N-oxidmetabolit og 8% som 4R-hydroxymetabolit (aktiv metabolit).

Linearitet/non-linearitet

Der er lineær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval.

Andre særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering baseret på patientens alder er ikke nødvendig. Undersøgelser hos ældre har vist, at eksponering for solifenacin, udtrykt som AUC, efter administration af solifenacinsuccinat (5 mg og 10 mg en gang daglig), var ens hos raske ældre patienter (fra 65 til 80 år) og raske yngre forsøgspersoner (under 55 år). Den gennemsnitlige absorptionshastighed, udtrykt som tmax, var lidt lavere blandt ældre patienter, og den terminale halveringstid var ca. 20% længere blandt ældre patienter. Disse mindre forskelle anses ikke for at være klinisk signifikante.

*Børn og unge (2 til 18 år):*  
Farmakokinetikken af solifenacin efter vægt-justeret dosering hos børn og unge med OAB (5 år og ældre) og NDO (2 til 18 år) tilsvarede den der blev observeret hos voksne efter vægtjustering, med en lidt kortere tmax og t1/2: disse forskelle blev ikke betragtet som værende klinisk signifikante.

*Køn*

Solifenacins farmakokinetik påvirkes ikke af køn.

*Race*

Solifenacins farmakokinetik påvirkes ikke af race.

*Nedsat nyrefunktion*

Solifenacins AUC og Cmax hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er ikke signifikant forskellig fra værdierne fundet hos raske frivillige. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) er solifenacineksponeringen signifikant højere end i kontrolgruppen med stigninger i Cmax på ca. 30%, AUC mere end 100% og t½ mere end 60%. Der er set en statistisk signifikant sammenhæng mellem kreatininclearance og solifenacinclearance.

Solifenacins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter i hæmodialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) påvirkes Cmax ikke, AUC stiger med 60 % og t½ fordobles. Solifenacins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svær nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet, fosterudvikling, genotoksicitet og karcinogenicitet. I præ- og postnatale udviklingsstudier hos mus forårsager solifenacinbehandling af moderen ved diegivning et dosisafhængigt fald i postpartum overlevelsesratio, nedsat fødselsvægt, og nedsat fysisk udvikling ved kliniske relevante niveauer. Dosisrelateret øget dødelighed uden forudgående kliniske tegn forekom hos juvenile mus, som blev behandlet fra dag 10 eller 21 efter fødslen med doser, som gav farmakologisk effekt, og begge grupper havde højere dødelighed i forhold til voksne mus. Hos juvenile mus behandlet fra dag 10 postnatalt var plasmaeksponeringen højere end hos voksne mus; fra dag 21 postnatalt og fremefter var den systemiske eksponering sammenlignelig med den hos voksne mus. De kliniske implikationer af den øgede dødelighed hos juvenile mus er ikke kendt. Vesicare oral suspension viste ingen risiko for øjenirritation ved forsøg med kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polacrilinkalium

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

Propylenglycol (E1520)

Simeticonemulsion 30% bestående af simeticon, polyethylenglycolsorbitantristearat (E436), methylcellulose (E461), polyethylenglycolstearat, glycerider, xanthangummi (E415), benzoesyre (E210), sorbinsyre (E200), svovlsyre (E513) og vand

Carbomer

Xylitol (E967)

Acesulfamkalium (E950)

Naturlig appelsinsmag bestående af æteriske olier med appelsin, naturlige smagsstoffer, ethanol, propylenglycol (E1520), butylhydroxyanisol (E320) og vand

Natriumhydroxid

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller fødevarer.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning af flasken skal den orale suspension anvendes inden for 28 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i originalflasken for at beskytte mod lys.

Opbevar den orale sprøjte under rene og tørre forhold og beskyt den mod sollys og varme.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

150 ml Vesicare oral suspension i en ravfarvet polyethylenterephthalat (PET)-flaske med et børnesikret højdensitets polyethylen-polypropylen-låg med vinylforet forsegling, pakket i en æske. Tilbehør til dosering og administration findes i æsken: 5 ml oral sprøjte og adapter til indsættelse i flaskehalsen.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

**Den orale sprøjte, der følger med Vesicare oral suspension, skal anvendes med adapteren for at afmåle den korrekte dosis.**

Sådan klargøres en flaske med Vesicare oral suspension til første anvendelse

1. Vask dine hænder grundigt.
2. Åben æsken og tag flasken, sprøjten og adapteren ud.
3. Placér flasken på en jævn overflade og skru låget af.
4. Tryk adapteren godt ned i flaskehalsen.
5. Tjek at toppen af adapteren flugter med flaskehalsens top.
6. Adapteren skal nu blive siddende i flasken under lægemidlets holdbarhedstid på 28 dage.
7. Skru låget på flasken igen.

Før hver oral administration

1. Vask dine hænder grundigt.
2. Ryst flasken med Vesicare oral suspension mindst 20 gange.
3. Skru låget af flasken og tjek at adapteren sidder i flaskehalsen. Indsæt den orale sprøjte i hullet i adapteren, så den sidder ordentlig fast.
4. Vend forsigtigt flasken og sprøjten på hovedet, mens du sørger for at den orale sprøjte holdes på plads i adapteren.
5. Træk langsomt i stemplet i sprøjten for at trække den dosis ud som din læge har ordineret, mens flasken vender på hovedet.
6. Kassér overskud hvis du ved et uheld har fået udtaget for meget medicin i sprøjten.
7. Sørg for at der ikke er luftbobler i sprøjten. Hvis der opstår luftbobler, skub stemplet ind for at fjerne potentielle bobler.
8. Lad sprøjten sidde i adapteren og vend flasken, sørg samtidig for at stemplet i sprøjten ikke bevæger sig. Fjern forsigtigt sprøjten fra adapteren. Adapteren skal blive siddende i flaskehalsen.
9. Tjek at dosis er afmålt rigtigt. Placér sprøjten i munden og skub forsigtigt stemplet i bund for at administrere lægemidlet til patienten.
10. Efter fuldført dosering; skru låget på flasken.
11. Vask sprøjten med varmt vand. Lad sprøjten tørre.

NB: Hvis patienten skal have en dosis > 5 ml, skal spidsen af sprøjten rengøres med varmt vand før en ny dosis udtages fra flasken.

Rengøring af den orale sprøjte

Efter brug, rengøres den orale sprøjte udelukkende med varmt vand.

Den orale sprøjte kan anvendes under hele holdbarhedsperioden på 28 dage efter første åbning (se pkt. 6.3).

Destruktion

Flasken, sprøjten, adapteren og tiloversbleven medicin eller affald skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas Pharma A/S

Arne Jacobsens Allé 15

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55030

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. juni 2004 (filmovertrukne tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. oktober 2023