

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vesicare 1 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Vesicare oraalisuspensiota sisältää 1 mg solifenasiinisuksinaattia vastaten 0,75 mg solifenasiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E218) 1,6 mg/ml

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/ml

Tämä lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg per päiväannos (10 ml Vesicare oraalisuspensiota). Etanoli on peräisin luontaisesta appelsiiniaromista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Valkoinen tai melkein valkoinen, vesipohjainen, homogeeninen, appelsiininmakuinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yliaktiivinen virtsarakko aikuisilla

Vesicare -oraalisuspensio on tarkoitettu yliaktiivisesta virtsarakosta johtuvan pakkokontinenssin ja/tai tihtyneen virtsaamistarpeen ja virtsapakon oireenmukainen hoitoon.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Vesicare -oraalisuspensio on tarkoitettu 2–18-vuotiaiden pediatrien potilaiden detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yliaktiivinen rakko

Aikuiset ja vanhuksat:

Suositusannos on 5 mg (5 ml) solifenasiinisuksinaattia kerran päivässä. Annosta voidaan suurentaa tarvittaessa 10 mg:aan (10 ml) kerran päivässä.

Pediatriet potilaat:

Vesicare:n tehoa lasten ja nuorten yliaktiivisen rakon hoidossa ei ole varmistettu. Tuotetta ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten yliaktiivisen rakon hoitoon. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Pediatriet potilaat (ikä 2–18 vuotta):

Vesicare -oraalisuspension suositusannos määritellään potilaan painon mukaan. Hoito tulee aloittaa suositellulla aloitusannoksella. Sen jälkeen annosta voidaan nostaa matalimpaan tehokkaaseen annokseen. Suurinta annosta ei saa ylittää. Pitkäkestoisen hoidon aikana potilaat tulee arvioida hoidon jatkon ja

mahdollisen annosmuutoksen kannalta vähintään kerran vuodessa tai tarpeen mukaan useammin. Potilaan painon mukainen annos löytyy alla olevasta taulukosta.

| Paino (kg) | Aloitusannos (ml) § ¹ | Suurin annos (ml) § ² |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 9–15 | 2 | 4 |
| >15–30 | 3 | 5 |
| >30–45 | 3 | 6 |
| >45–60 | 4 | 8 |
| >60 | 5 | 10 |

§ Vesicare-oraalisuspension pitoisuus on 1 mg/ml.

¹ vastaa aikuisilla vakaata tilaa 5 mg:n päiväannoksella

² vastaa aikuisilla vakaata tilaa 10 mg:n päiväannoksella

Vesicare-oraalisuspensio tulee ottaa kerran päivässä suun kautta.

Vesicare-oraalisuspensiota ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 30 ml/min). Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), tulee hoitaa varoen, ja maksimiannos on 5 mg (5 ml) kerran päivässä aikuisilla tai aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), tulee hoitaa varoen, ja maksimiannos on 5 mg (5 ml) kerran päivässä aikuisilla tai aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 5.2)

Potentit CYP4503A4-estäjät

Vesicare-oraalisuspension enimmäisannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla tai aloitusannos lapsilla ja nuorilla annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai terapeuttisina annoksina muita potentteja CYP3A4-estäjiä, esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, itrakonatsoli (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Vesicare –oraalisuspensio otetaan suun kautta, jonka jälkeen juodaan lasillisen vettä. Lääkettä ei saa ottaa samaan aikaan ruuan ja/tai muun juoman kanssa. Samaan aikaan nautittu ruoka tai juoma saattaa aiheuttaa solifenasiinin vapautumisen suussa, mikä aiheuttaa kitkerää makua ja suun tunnottomuutta.

Annoksen oikeaa mittaamista varten tulee valita asianmukainen mittaruisku ja sovitin (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliaktiivisen rakon hoitoon käytettäessä solifenasiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on virtsaumpi.

Yliaktiivisen rakon tai detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon käytettäessä solifenasiini on vasta-aiheinen

- Potilailla, joilla on vaikea gastrointestinaalinen sairaus (mukaan lukien toksinen megakoolon), myasthenia gravis tai ahdaskulmaglaukooma tai joilla näiden tilojen riski on kohonnut.
- Vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille yliherkille potilailla.
- Hemodialyysipotilailla (ks. kohta 5.2)
- Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilailla (ks. kohta 5.2)

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ja joita samanaikaisesti hoidetaan potentilla CYP3A4-estäjällä, esim. ketokonatsolilla (ks. Kohta 4.5) ä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muut tihentyneen virtsaamistarpeen aiheuttavat syyt (sydänvika tai munuaissairaus) tulee selvittää ennen solifenasiinihoidon- aloittamista. Mahdollinen virtsatieinfektio on hoidettava asianmukaisesti bakteerilääkkeellä.

Solifenasiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on :

- kliinisesti merkitsevä virtsarakon ulosvirtauseste ilman puhdasta toistokatetrintia virtsaumpiriskin vuoksi
- gastrointestinaalinen obstruktiivinen häiriö
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- samanaikainen potentin CYP3A4-estäjän, esim. ketokonatsolin, käyttö, ja näillä potilailla maksimiannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.2 ja 4.5)
- hiatushernia/gastroesofagiaalinen refluksi ja/tai esofagiittia mahdollisesti aiheuttavien tai pahentavien lääkevalmisteiden (kuten bifosfonaattien) samanaikainen käyttö
- autonominen neuropatia.

QT-ajan pitenemistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (Torsades de Pointes) on raportoitu potilailla, joilla on tähän liittyviä riskitekijöitä, kuten aiemmin todettu pitkä QT -oireyhtymä sekä hypokalemia.

Joillakin solifenasiinia käyttäneillä potilailla on todettu angioedeemaa ja siihen liittyvää hengitysteiden ahtautumista. Jos angioedeemaa ilmenee, solifenasiinin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Joillakin solifenasiinia saaneilla potilailla on todettu anafylaktinen reaktio. Anafylaktisia reaktioita saavilla potilailla solifenasiinin käyttö tulee lopettaa ja aloittaa asianmukainen hoito ja/tai hoitotoimenpiteet.

Solifenasiinin enimmäisteho voidaan todeta aikaisintaan 4 viikon kuluttua.

Vesicare -oraalisuspensio sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia ja propyyli parahydroksibentsoaattia. Nämä saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (jotka saattavat olla viivästyneitä).

Vesicare -oraalisuspensio sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg per päiväannos (10 ml Vesicare -oraalisuspensiota).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

Muiden antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Solifenasiinihoidon lopettamisen jälkeen tulee pitää noin viikon tauko ennen muun antikolinergisen hoidon aloittamista. Kolinergisten reseptoriagonistien samanaikainen käyttö saattaa heikentää solifenasiinin terapeuttista vaikutusta.

Solifenasiini saattaa heikentää maha-suolikanavan motiliteettia stimuloivien lääkkeiden, kuten metoklopramidin ja sisapridin, vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että terapeuttisina pitoisuuksina solifenasiini ei estä ihmisen maksan mikrosomaalisia entsyymejä, kuten CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4. Siksi on epätodennäköistä, että solifenasiini vaikuttaisi näiden CYP-entsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden puhdistumaan.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset solifenasiinin farmakokinetiikkaan

Solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta. Potentin CYP3A4-estäjän, ketokonatsolin (200 mg/vrk) samanaikainen käyttö kaksinkertaisti solifenasiinin AUC-arvon. Annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia 400 mg/vrk solifenasiinin AUC-arvo kolminkertaistui. Siksi solifenasiinin enimmäisannos on 5 mg (5 ml) aikuisilla ja aloitusannos lapsilla ja nuorilla annettaessa samanaikaisesti ketokonatsolia tai

terapeuttisin annoksin muita potentteja CYP3A4-estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, itrakonatsoli) (ks. kohta 4.2).

Solifenasiinin ja potentin CYP3A4-estäjän samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Entsyymi-induktion vaikutuksia solifenasiinin farmakokinetiikkaan ja sen metaboliitteihin eikä myöskään suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien vaikutusta solifenasiinin käytön yhteydessä ole tutkittu. Koska solifenasiini metaboloituu CYP3A4:n vaikutuksesta, farmakokineettiset yhteisvaikutukset muiden suuren affiniteetin CYP3A4-substraattien (esim. verapamiili, diltiatseemi) ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini) kanssa ovat mahdollisia.

Solifenasiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Ehkäisytabletit

Solifenasiinin käytön yhteydessä solifenasiinin ei ole havaittu vaikuttavan yhdistelmäehkäisytablettien (etinyliestradioli/levonorgestrel) farmakokinetiikkaan.

Varfariini

Solifenasiini ei muuttanut R-varfariinin eikä S-varfariinin farmakokinetiikkaa eikä niiden vaikutusta protrombiiniaikaan.

Digoksiini

Solifenasiini ei vaikuttanut digoksiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Solifenasiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Eläimillä ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Raskaus

Solifenasiinihoidon aikana raskaaksi tulleista naisista ei ole kliinisiä tutkimustuloksia. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria haittavaikutuksia fertiiliteettiin, alkion/sikiönkehitykseen tai synnytykseen (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Valmistetta tulee määrätä varoen raskaana oleville naisille.

Imetys

Solifenasiinin erittymisestä maitoon ihmisellä ei ole tietoa. Hiirillä solifenasiini ja/tai sen metaboliitit erittyivät maitoon ja aiheuttivat vastasyntyneille poikasille annoksesta riippuen kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3). Siksi solifenasiinin käyttöä tulee välttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska solifenasiini voi muiden antikolinergisten aineiden tavoin aiheuttaa näön hämärtymistä ja harvoin uneliaisuutta ja väsymystä (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Solifenasiinin farmakologisen vaikutuksen vuoksi solifenasiini saattaa aiheuttaa antikolinergisiä haittavaikutuksia, jotka ovat (yleensä) lieviä tai kohtalaisia. Antikolinergisten haittavaikutusten esiintymistiheys on annosriippuvainen.

Solifenasiinin- käytön yhteydessä useimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 11 %:lla potilaista, jotka saivat 5 mg kerran päivässä, 22 %:lla potilaista, jotka saivat 10 mg kerran päivässä, ja 4 %:lla potilaista, jotka saivat plaseboa. Suun kuivuminen oli yleensä lievää ja johti vain satunnaisesti hoidon keskeyttämiseen. Yleisesti ottaen hoitomyöntyvyys oli erittäin hyvä (noin 99 %), ja noin 90 % potilaista, jotka saivat solifenasiinia jatkoi 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa loppuun asti.

Taulukko yhteenveto haittavaikutuksista

| MedDRA-elinjärjestelmäluokitus | Hyvin yleiset $\geq 1/10$ | Yleiset $\geq 1/100, < 1/10$ | Melko harvinaiset $\geq 1/1000, < 1/100$ | Harvinaiset $\geq 1/10000, < 1/1000$ | Hyvin harvinaiset $< 1/10000$ | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|--|---------------------------|---|--|--|--|--|
| Infektiot | | | Virtsatieinfektio Kystiitti | | | |
| Immuunijärjestelmä | | | | | | Anafylaktinen reaktio* |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | | | | Vähentynyt ruokahalu* Hyperkalemia* |
| Psyykkiset häiriöt | | | | | Hallusinaatiot* Sekavuus* | Delirium* |
| Hermosto | | | Uneliaisuus Makuhäiriöt | Heitehuimaus,* päänsärky* | | |
| Silmät | | Näön hämärtyminen | Silmien kuivuminen | | | Glaukooma* |
| Sydän | | | | | | Torsades de Pointes* Pidentynyt QT-aika EKG:ssä* Eteisvärinä* Sydämentykyty s* Takykardia* |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Nenän kuivuminen | | | Dysfonia* |
| Ruoansulatuselimistö | Suun kuivuminen | Ummetus Pahoinvointi Ruoansulatushäiriöt Vatsakipu | Gastroesofageaalinen refluksaus Kurkun kuivuminen | Paksusuolen obstruktio Ulosteen pakkautuminen peräsuoleen Oksentelu* | | Suolen tukkeuma* Vatsavaivat* |
| Maksa ja sappi | | | | | | Maksan toimintahäiriö* Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset* |
| Iho ja ihonalainen kudosis | | | Ihon kuivuminen | Kutina* Ihottuma* | Monimuotoinen punavihoittuma*, urtikaria* Angioedeema* | Hilseilevä ihottuma* |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis | | | | | | Lihashäikkous* |
| Munuaiset ja | | | Virtsaamis- | Virtsaumpi | | Munuais- |

| MedDRA- elinjärjestelmä- luokitus | Hyvin yleiset ≥1/10 | Yleiset ≥ 1/100, < 1/10 | Melko harvinaiset ≥ 1/1000, < 1/100 | Harvinaiset ≥ 1/10000, < 1/1000 | Hyvin harvinaiset < 1/10000 | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|---|---------------------------|----------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------------|---|
| virtsatiet | | | vaikeudet | | | toiminnan heikkeneminen * |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit | | | Väsytys Perifeerinen turvotus | | | |

* todettu markkinoille tulon jälkeen

Pediatriset potilaat

Solifenasiini -oraalisuspension turvallisuus on arvioitu kahdessa avoimessa tutkimuksessa 95 pediatrisella potilaalla (iältään 2– 18 vuotta), joilla on detrusorin neuropaattinen yliaktiivisuus. Yleisiä haittavaikutuksia pediatrisilla potilailla, joilla on detrusorin neuropaattinen yliaktiivisuus ovat: ummetus, suun kuivuminen, uneliaisuus, virtsatieinfektio, positiivinen bakteerikoe ja pidentynyt QT-aika. Ummetus oli yleisempi siinä solifenasiini oraalisuspensiolla hoidettujen potilaiden ryhmässä, joka sai suurimman annoksen kuin siinä ryhmässä, joka sai aloitusannoksen.

Pediatrisilla potilailla, joilla on detrusorin neuropaattinen yliaktiivisuus, ei ole ilmoitettu vakavia haittavaikutuksia. Yleisin tutkimuksen keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli pidentynyt QT-aika.

Yleisesti lasten ja nuorten turvallisuusprofiili vastasi aikuisilla todettua turvallisuusprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Solifenasiinin yliannos saattaa aiheuttaa vakavia antikolinergisiä vaikutuksia. Suurin yksittäiselle potilaalle vahingossa annettu solifenasiiniannos oli 280 mg annettuna viiden tunnin aikana. Tästä aiheutui mielentilamuutoksia, jotka eivät vaatineet sairaalahoitoa.

Hoito

Solifenasiinin yliannostustapauksessa potilaalle on annettava lääkehoitoa. Vatsahuuhtelusta on hyötyä, jos se tehdään tunnin kuluessa, mutta potilasta ei tule oksennuttaa.

Kuten muidenkin antikolinergisten aineiden kohdalla, yliannostusoireita voidaan hoitaa seuraavasti:

- Vaikeat sentraaliset antikolinergiset vaikutukset, kuten hallusinaatiot tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan fysostigmiinilla tai karbakolilla.
- Kouristukset tai voimakas kiihottuneisuus: hoidetaan bentsodiatsepiineilla.
- Hengitysvajaus: hoidetaan avustamalla hengitystä.
- Takykardia: hoidetaan beetasalpaajalla.
- Virtsaumpi: hoidetaan katetroimalla.

- Mydriaasi: hoidetaan pilokarpini-ilmätipooilla ja/tai siirtämällä potilas pimeään huoneeseen.

Kuten muidenkin muskariinireseptorien antagonistien kohdalla, yliannostustapauksessa on kiinnitettävä erityistä huomiota potilaisiin, joilla QT-aika on pidentynyt (esim. hypokalemiaa ja bradykardiaa sairastavat ja QT-väliä pidentäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät) ja joilla on aiemmin todettu sydänsairaus (sydänlihaksen hapenpuute, rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, Tihentyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD08.

Vaikutusmekanismi

Solifenasiini on kilpaileva, spesifinen kolinergisten reseptorien antagonistisi.

Virtsarakon hermotus tapahtuu parasympaattisten kolinergisten hermojen kautta. Asetyylikoliini supistaa detrusorin sileää lihasta muskariinireseptorien kautta, joista tärkeimpänä M₃-alatyypin. Farmakologiset tutkimukset *in vitro* ja *in vivo* osoittavat, että solifenasiini on muskariini-M₃-alatyypin reseptorin kilpaileva estäjä. Lisäksi solifenasiinin todettiin olevan spesifinen muskariinireseptorien antagonistisi, jolla on vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin tutkittuihin reseptoreihin ja ionikanaviin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aikuiset:

Vesicare-valmisteen käyttöä annostasolla 5 mg ja 10 mg tutkittiin useissa kaksoissokkoutetuissa, satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa miehillä ja naisilla, joilla oli yliaktiivinen rakko.

Kuten alla olevasta taulukosta nähdään, sekä 5 mg että 10 mg annoksilla Vesicare-valmistetta saatiin aikaan tilastollisesti merkitsevä paraneminen ensisijaisissa ja toissijaisissa päätapahtumissa plaseboon verrattuna. Valmisteen teho alkoi viikon sisällä hoidon aloittamisesta, ja stabilisoitui 12 viikon aikana. Avoimessa pitkäaikaistutkimuksessa osoitettiin, että valmisteen teho pysyi samana vähintään 12 kuukauden ajan. 12 viikon hoidon jälkeen oireet olivat hävinneet noin 50 %:lla potilaista, joilla oli ollut inkontinenssi ennen hoidon aloittamista, ja lisäksi 35 %:lla potilaista virtsaamistiheys väheni alle 8 virtsaamiskertaan päivässä. Yliaktiivisen rakon oireiden hoito myös vaikutti myönteisesti useisiin elämänlaadun mittareihin, kuten koettuun yleiseen terveydentilaan, inkontinenssin vaikutukseen, roolirajoitukseen, fyysisiin ja sosiaalisiin rajoituksiin, tunnetiloihin, oireiden vaikeusasteeseen, vaikeusasteiden mittareihin ja uneen/energisytyteen.

Tulokset (yhdistetyt tiedot) neljästä kontrolloidusta vaiheen 3 tutkimuksesta, joissa hoito kesti 12 viikkoa

| | Plasebo | Vesicare 5 mg kerran päivässä | Vesicare 10 mg kerran päivässä | Tolterodiini 2 mg kahdesti päivässä |
|---|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Virtsaamiskertojen määrä/24 h | | | | |
| Keskimääräinen lähtötaso | 11,9 | 12,1 | 11,9 | 12,1 |
| Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta | 1,4 | 2,3 | 2,7 | 1,9 |
| muutos (%) lähtötasosta | (12 %) | (19 %) | (23 %) | (16 %) |
| N | 1138 | 552 | 1158 | 250 |
| p-arvo* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,004 |
| Virtsapakkokertojen määrä/24 h | | | | |
| Keskimääräinen lähtötaso | 6,3 | 5,9 | 6,2 | 5,4 |
| Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta | 2,0 | 2,9 | 3,4 | 2,1 |

| | | | | |
|---|--------|---------|---------|---------|
| muutos (%) lähtötasosta | (32 %) | (49 %) | (55 %) | (39 %) |
| N | 1124 | 548 | 1151 | 250 |
| p-arvo* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,031 |
| Inkontinenssikertojen määrä/24 h | | | | |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,9 | 2,6 | 2,9 | 2,3 |
| Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta | 1,1 | 1,5 | 1,8 | 1,1 |
| muutos (%) lähtötasosta | (38 %) | (58 %) | (62 %) | (48 %) |
| N | 781 | 314 | 778 | 157 |
| p-arvo* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,009 |
| Nokturiakertojen määrä/24 h | | | | |
| Keskimääräinen lähtötaso | 1,8 | 2,0 | 1,8 | 1,9 |
| Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,5 |
| muutos (%) lähtötasosta | (22 %) | (30 %) | (33 %) | (26 %) |
| N | 1005 | 494 | 1035 | 232 |
| p-arvo* | | 0,025 | < 0,001 | 0,199 |
| Virtsan määrä | | | | |
| Keskimääräinen lähtötaso | 166 ml | 146 ml | 163 ml | 147 ml |
| Keskimääräinen lisääntyminen lähtötasosta | 9 ml | 32 ml | 43 ml | 24 ml |
| muutos (%) lähtötasosta | (5 %) | (21 %) | (26 %) | (16 %) |
| N | 1135 | 552 | 1156 | 250 |
| p-arvo* | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| Käytettyjen siteiden määrä/24 h | | | | |
| Keskimääräinen lähtötaso | 3,0 | 2,8 | 2,7 | 2,7 |
| Keskimääräinen väheneminen lähtötasosta | 0,8 | 1,3 | 1,3 | 1,0 |
| muutos (%) lähtötasosta | (27 %) | (46 %) | (48 %) | (37 %) |
| n | 238 | 236 | 242 | 250 |
| p-arvo* | | < 0,001 | < 0,001 | 0,010 |

Huom.: Neljässä tutkimuksessa käytettiin Vesicare 10 mg:n annosta sekä plaseboa. Kahdessa tutkimuksessa neljästä käytettiin myös Vesicare 5 mg:n annosta ja yhdessä tutkimuksessa annettiin tolterodiinia 2 mg kahdesti päivässä.

Kaikissa tutkimuksissa ei arvioitu kaikkia parametrejä ja hoitoryhmiä. Siksi esitetyissä potilasmäärissä voi olla eroja parametrien ja hoitoryhmien välillä.

* P-arvo plaseboon verrattuna

Pediatriset potilaat:

Yliaktiivinen virtsarakko

Lapset ja nuoret (5-vuotiaat ja sitä vanhemmat):

Vesicare-oraalisuspensiohoitoa tutkittiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. 12-viikkoiseen kaksois-sokkoutettuun, satunnaistettuun, plasebokontrolloituun kliiniseen tutkimukseen (905-CL-076) osallistui 189 pediatrista potilasta, joilla oli yliaktiivinen virtsarakko (73 iältään 5–11-vuotiasta lasta ja 22 iältään 12–17-vuotiasta nuorta, jotka saivat solifenasiinihoitoa). Tämän jälkeen seurasi 40 viikkoa kestänyt pitkäaikainen avoin jatkotutkimus (905-CL-077), johon osallistui 148 pediatrista potilasta (119 lasta ja 29 nuorta saivat solifenasiinihoitoa). Molemmissa tutkimuksissa suurin osa potilaista sai painon perusteella asteittain titratun, aikuisten 10 mg:n annosta vastaavan määrän.

905-CL-076-tutkimuksessa Vesicare oraalisuspensio ei tilastollisesti merkitsevästi parantanut ensisijaista päätapahtumaa eli keskimääräistä virtsamäärää virtsaamiskertaa kohden verrattuna koko populaation käyttämään plaseboon.

Lapsilla (5–11-vuotiailla) havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero tässä ensisijaisessa päätapahtumassa. Tilastollisesti merkitsevää parannusta ei havaittu toissijaisissa päätapahtumissa eli virtsaamistiheydessä, päivittäisessä inkontinenssikertojen määrässä ja viikoittaisessa kuivien päivien määrässä.

Pitkäaikaisessa avoimessa jatkotutkimuksessa ei raportoitu odottamattomia tai uusia haittapahtumia.

Pitkäaikaisessa altistuksessa pediatrien potilaiden solifenasiini-turvallisuusprofiili vastasi aikuisten turvallisuusprofiilia.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Lapset ja nuoret (iältään 6 kk–18 vuotta):

Vesicare-oraalisuspensiota tutkittiin kahdessa 52-viikkoisessa, avoimessa, lähtötasokontrolloidussa, annostitratussa tutkimuksessa detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuuden hoidosta pediatrialla potilailla ikävälillä 6 kuukaudesta 18 vuoteen (tutkimukset 905-CL-074 ja 905-CL-047).

Tutkimuksessa 905-CL-074, yhteensä 4 6 kk–2-vuotiasta ja 19 2–5-vuotiasta potilasta sai Vesicare-oraalisuspensiohoitoa, ja tutkimuksessa 905-CL-047 yhteensä 76 5–18-vuotiasta potilasta sai Vesicare-oraalisuspensiohoitoa.

Molemmista tutkimuksista ensisijainen päätetapahtuma oli maksimaalisen kystometrisen kapasiteetin (MCC) muutos lähtöarvoon verrattuna 24 viikon Vesicare-oraalisuspensiohoidon jälkeen. Vesicare-oraalisuspensiolla hoidettujen lasten maksimaalinen kystometrinen kapasiteetti kasvoi tilastollisesti merkittävästi verrattuna lähtöarvoon 24 viikon hoidon jälkeen. Havaittujen muutosten suuruus ensi- ja toissijaisissa päätetapahtumissa Vesicare-oraalisuspension klinisissä tutkimuksissa lapsilla (5–12-vuotiaat) ja nuorilla (12–18-vuotiaat) oli verrattavissa toisiinsa. Vesicare-oraalisuspension klinisten tutkimusten tulokset pediatrialla potilailla ensisijaisen päätetapahtuman osalta raportoidaan alla olevassa taulukossa. Hoidon tulokset säilyivät 52 viikkoa.

Muutos lähtötasosta viikkoon 24 verrattuna Vesicare-oraalisuspensiolla

| Parametri | Ikä 6 kk – 5 vuotta keskiarvo (SD, n) | Ikä 5–18 vuotta keskiarvo (SD, n) |
|---------------------------------------|--|---|
| Ensisijainen päätte tapahtuma | | |
| Maks.kystomertrinen kapasiteetti (ml) | | |
| lähtötaso | 92,3 (38,2, 21) | 223,7 (132,9, 55) |
| viikko 24 | 129,4 (40,2, 21) | 279,1 (126,8, 49) |
| muutos lähtötasosta | 37,0 (35,9, 21) P = < 0,001 95% CI: 20,7, 53,4 | 57,2 (107,7, 49) P = < 0,001 95% CI: 26,3, 88,1 |

Toissijaiset urodynaamiset mittaukset osoittivat myös paranemista lähtötasosta 24 viikkoon verrattuna molemmilla ikäryhmillä. 6 kk – 5-vuotiailla rakon komplianssi kasvoi (keskimääräinen muutos: 5,1 ml/cmH₂O; SD: 6,82; 95% CI: 2,0, 8,2) ja yliaktiivisten > 15 cmH₂O supistusten määrä laski (keskimääräinen muutos: -7,0; SD: 8,6; 95% CI: -11,0, -3,1) ja rakon tilavuus ensimmäiseen detrusorin > 15 cmH₂O supistukseen ilmaistuna %:na odotetusta rakkotilavuudesta, parani (lähtötason keskiarvo: 38,00%; viikon 24 keskiarvo 99,89%). 5–18-vuotiailla potilailla rakon komplianssi kasvoi (keskimääräinen muutos: 9,1 ml/cmH₂O; SD: 28,6; 95% CI: 1,0, 17,2), yliaktiivisten > 15 cmH₂O supistusten määrä laski (keskimääräinen muutos: -2,3; SD: 5,1; 95% CI: -3,7, -0,8) ja rakon tilavuus ensimmäiseen detrusorin > 15 cmH₂O supistukseen, ilmaistuna %:na odotetusta rakkotilavuudesta, parani (lähtötason keskiarvo: 28,25%; viikon 24 keskiarvo 58,28%).

Lisäksi päiväkirjapohjaiset mittaukset osoittivat parannuksia lähtötasosta viikkoon 24 verrattuna molemmista ryhmistä. 6 kk–5-vuotiaiden keskimääräinen katetroitu maksimimäärä päivässä kasvoi (keskimääräinen muutos: 40,3 ml; SD: 50,0; 95% CI: 16,2, 64,4) ja toistokatetrointien välisten ajanjaksojen, joissa oli inkontinenssiepisodeja, määrä 24 tunnin aikana laski (keskimääräinen muutos: -1,60; SD: 2,04; 95% CI: -2,18, -1,03).

Lapset ja nuoret sietivät Vesicare -oraalisuspensiohoitoa hyvin kaikilla annostasoilla. Uusia turvallisuusriskejä ei todettu verrattuna solifenasiinin tunnettuun turvallisuusprofiiliin aikuisilla.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole olemassa lasten ja nuorten detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidosta yli vuoden ajan.

Kliiniset tiedot alle 2-vuotiaiden pediatrien potilaiden detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidosta ovat riittämättömiä. Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoidosta alle 6 kk:n ikäisillä potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Solifenasiinin oton jälkeen aikuisilla solifenasiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 4–12 tunnissa. T_{max} ei riipu annoksesta. C_{max} ja AUC-arvo suurenevat suhteessa annokseen, kun annos on 5–40 mg. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Ruuan nauttiminen ei vaikuta solifenasiinin C_{max} -arvoon eikä AUC-arvoon.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen solifenasiinin ilmeinen jakaantumistilavuus on noin 600 l. Solifenasiini sitoutuu suuressa määrin (noin 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan α_1 -glykoproteiiniin.

Biotransformaatio

Solifenasiini metaboloituu pääasiassa maksassa erityisesti sytokromi P4503A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta. On myös vaihtoehtoisia metaboliareittejä, jotka saattavat osallistua solifenasiinin metaboliaan. Solifenasiinin systeeminen puhdistuma on noin 9,5 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika 45–68 tuntia. Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen plasmassa on todettu solifenasiinin lisäksi yksi farmakologisesti aktiivinen metaboliitti (4R-hydroksisolifenasiini) ja kolme ei-aktiivista metaboliittia (N-glukuronidi-, N-oksidi- ja 4R-hydroksi-N-oksidi metaboliitit).

Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 10 mg ^{14}C -merkittyä solifenasiinia, noin 70 % radioaktiivisuudesta mitattiin virtsasta ja 23 % ulosteesta 26 vuorokauden aikana. Noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa, 18 % N-oksidi metaboliittina, 9 % 4R-hydroksi-N-oksidi metaboliittina ja 8 % 4R-hydroksimetaboliittina (aktiivinen metaboliitti).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. Vanhuksilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus solifenasiinille (AUC-arvo) solifenasiinisinaatin annon jälkeen (5 mg ja 10 mg kerran päivässä) oli samankaltainen terveillä vanhuksilla (65–80-vuotiailla) ja terveillä nuoremmilla potilailla (alle 55-vuotiailla). Keskimääräinen imeytymisnopeus (t_{max}) oli vanhuksilla hieman hitaampi ja terminaalinen puoliintumisaika noin 20 % pidempi. Näiden vähäisten erojen ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä.

Lapset ja nuoret (2–18-vuotiaat):

Kun solifenasiinia annosteltiin painon perusteella lapsille ja nuorille, joilla on yliaktiivinen virtsarakko (5-vuotiaat ja sitä vanhemmat) ja detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus (2–18-vuotiaat), solifenasiinin farmakokinetiikka oli samanlainen kuin aikuisilla painoon suhteutettuna, joskin t_{max} ja $t_{1/2}$ olivat hieman lyhempiä; näitä eroja ei pidetty kliinisesti merkitsevinä.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Rotu ei vaikuta solifenasiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Solifenasiinin AUC-arvo ja C_{max} eivät olleet merkitsevästi erilaisia potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja terveillä vapaaehtoisilla. Potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) solifenasiinialtistus oli merkitsevästi suurempi kuin

verrokeilla (C_{\max} noin 30 %, AUC-arvo yli 100 % ja $t_{1/2}$ yli 60 % suurempi). Kreatiiniinipuhdistuman ja solifenasiinipuhdistuman välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä suhde. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysihoidon saavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7–9), C_{\max} ei muutu, AUC-arvo suurenee 60 %:lla ja $t_{1/2}$ kaksinkertaistuu. Solifenasiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista, fertiiliteettiä sekä alkion/sikiön kehitystä koskevista tutkimuksista sekä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille. Hiirillä tehdyissä pre- ja postnataalista kehitystä selvittämissä tutkimuksissa emon solifenasiinihoito imetyksen aikana vähensi – annoksesta riippuen – eloonjääneiden poikasten määrää, alensi poikasten painoa ja hidasti fyysistä kehitystä merkitsevästi.

Annoksesta riippuvaa lisääntyneitä kuolleisuutta – ilman edeltäviä kliinisiä merkkejä – todettiin nuorilla hiirillä, joita hoidettiin 10. tai 21. päivästä syntymän jälkeen käyttäen annoksia, joilla saavutettiin farmakologinen teho. Molemmista ryhmistä kuolleisuus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Nuorilla hiirillä, joita hoidettiin postnataalisesti 10. päivästä alkaen, plasman lääkeainealtistus oli suurempi kuin aikuisilla hiirillä. Päivästä 21 lähtien systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin aikuisilla hiirillä. Nuorten hiirten lisääntyneen kuolleisuuden aiheuttamia kliinisiä seuraamuksia ei tunneta. Vesicare oraalisuspension ei todettu aiheuttavan silmien ärsytystä kaniineilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polakriliinikalium

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)

Propyleeniglykoli (E1520)

Simetikoniemulsio 30 %; sisältää simetikonia, polyoksietyleenisorbitaanitristearaattia (E436), metyyliiselluloosaa (E461), polyetyleeniglykolistearaattia, glyseridejä, ksantaanikumia (E415), bentsoehappoa (E210), sorbiinihappoa (E200), rikkihappoa (E513) ja vettä.

Karbomeeri

Ksylitoli (E967)

Asesulfaamikalium (E950)

Luontainen appelsiiniaromi; sisältää appelsiinin eteerisiä öljyjä, luontaisia aromiaineita, etanolia, propyleeniglykolia (E1520), butyylihydroksianisolia (E320) ja vettä

Natriumhydroksidi

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai ruuan kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen oraalisuspensio säilyy 28 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

150 ml Vesicare -oraalisuspensio tummanruskeassa polyeteenitereftalaatti (PET) pullossa, jossa polyeteeni (PE) kierrekorkki, jossa paperi/vinyylivuoraus. Pakattu kartonkipakkaukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Hävitä mahdollinen jäljellä oleva lääke 28 päivän kuluttua pullon ensimmäisestä avaamisesta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Näin menetellen suojelet luontoa.

Terveydenhuollon ammattilaisen tulee valita nestemäisten lääkkeiden annosteluun soveltuva saatavilla oleva mittaruisku ja sovitin oikean annoksen mittaamiseen. Suositeltu mittaruiskutilavuus Vesicare-oraalisuspensioannoksen mittaamiseen näkyy alle olevasta taulukosta.

Suosittelut mittaruiskutilavuus tarkkaa annostelua varten

| Määrätty annos | Suosittelu ruiskutilavuus |
|----------------|---------------------------|
| 2 ml | 2 ml ruisku |
| 2 ml – 5 ml | 5 ml ruisku |
| 5 ml – 10 ml | 10 ml ruisku |

Sovittimen valinnassa tulee ottaa huomioon, että se on yhteensopiva valitun ruiskun ja pullon suun kanssa, esimerkiksi painettava 24 mm sovitin tai yleissovitin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma a/s
Kajakvej 2
2770 Kastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32848

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.03.2018