

## Vesicare

R EF

**Astellas Pharma**

Oral suspension 1 mg/ml

(Vit till benvit vattenhaltig, homogen suspension med apelsinsmak.)

Urologiska medel, läkemedel för ökad urineringsfrekvens och inkontinens.

**Aktiv substans:**

Solifenacin

**ATC-kod:**

G04BD08

Läkemedel från Astellas Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-10-28.*

## Indikationer

*Överaktiv blåsa hos vuxna*

Vesicare oral suspension är indicerad för symtomatisk behandling av trängningsinkontinens (urge-inkontinens) och/eller ökad urineringsfrekvens och urinträngningar som kan förekomma hos patienter med överaktiv blåsa (OAB).

*Neurogen detrusoröveraktivitet*

Vesicare oral suspension är indicerad för behandling av neurogen detrusoröveraktivitet (NDO) hos pediatrika patienter i åldern 2 till 18 år.

## Kontraindikationer

Solifenacin är kontraindicerat för patienter med urinretention vid användning för behandling av överaktiv blåsa.

Solifenacin är kontraindicerat vid användning för behandling av överaktiv blåsa eller neurogen detrusoröveraktivitet för

- patienter med allvarlig gastrointestinal sjukdom (inklusive toxisk megakolon), myastenia gravis eller med glaukom med trång kammavinkel och för patienter med ökad risk för dessa tillstånd
- patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- patienter som genomgår hemodialys
- patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion
- patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion och som behandlas med en kraftig hämmare av CYP3A4, t.ex. ketokonazol.

## Dosering

### Dosering

#### **Överaktiv blåsa**

*Vuxna, inklusive äldre:*

Rekommenderad dos är 5 mg (5 ml) en gång dagligen. Dosen kan vid behov ökas till 10 mg (10 ml) en gång dagligen.

*Pediatrisk population:*

Effekt för Vesicare hos barn och ungdomar med överaktiv blåsa har inte fastställts. Därför ska Vesicare inte användas för behandling av överaktiv blåsa hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

#### **Neurogen detrusoröveraktivitet**

*Pediatrisk population (2 till 18 år):*

Rekommenderad dos av Vesicare oral suspension fastställs baserad på patientens vikt. Behandling bör påbörjas med den rekommenderade startdosen. Därefter kan dosen ökas till den lägsta effektiva dosen. Den maximala dosen får inte överskridas. Vid långvarig behandling ska patienter regelbundet utvärderas avseende fortsatt behandling och potentiell dosjustering minst en gång per år eller oftare om tillämpligt. Doser enligt patientens kroppsvikt anges i tabellen nedan.

Viktintervall (kg)	Startdos (ml) § <sup>1</sup>	Maximal dos (ml) § <sup>2</sup>
9 till 15	2	4
> 15 till 30	3	5
> 30 till 45	3	6
> 45 till 60	4	8
> 60	5	10

§ Formuleringen av Vesicare oral suspension har en koncentration på 1 mg/ml.

<sup>1</sup> Motsvarar exponering vid steady-state efter en 5 mg daglig dos hos vuxna.

<sup>2</sup> Motsvarar exponering vid steady-state efter en 10 mg daglig dos hos vuxna.

Vesicare oral suspension ska tas oralt en gång dagligen.

Vesicare oral suspension ska inte användas för barn yngre än 2 år.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 30 ml/min). Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) ska behandlas

med försiktighet och dosen får inte överskrida 5 mg (5 ml) en gång dagligen (vuxna) och inte överskrida startdosen (barn och ungdomar).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9) ska behandlas med försiktighet och ges endast 5 mg (5 ml) en gång dagligen (vuxna) och inte överskrida startdosen (barn och ungdomar).

#### *Kraftiga hämmare av cytokrom P450 3A4*

Maximal dos av Vesicare oral suspension bör begränsas till 5 mg (5 ml) (vuxna) och inte överskrida startdosen (barn och ungdomar) vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga hämmare av CYP3A4, t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

### **Administreringssätt**

Vesicare oral suspension ska tas oralt följt av ett glas vatten. Den bör inte tas tillsammans med mat och/eller annan dryck. Intag med mat och/eller dryck kan leda att solifenacin frisätts i munnen och ge en bitter smak och en domningskänsla i munnen.

En lämplig oral spruta och adapter ska väljas för att mäta upp rätt dos.

## **Varningar och försiktighet**

Andra orsaker till frekvent urinering (hjärtsvikt eller njursjukdom) ska uteslutas innan behandling påbörjas med solifenacin. Om urinvägsinfektion förekommer ska lämplig antibakteriell behandling sättas in.

Solifenacin ska användas med försiktighet till patienter med:

- kliniskt betydelsefull blåsobstruktion vid frånvaro av ren intermitterent kateterisering på grund av risk för urinretention
- gastrointestinala obstruktiva tillstånd
- risk för nedsatt gastrointestinal motilitet
- kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min). Dosen bör inte överskrida 5 mg (5 ml) för vuxna och inte överskrida startdosen för barn och ungdomar för dessa patienter
- måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9). Dosen bör inte överskrida 5 mg (5 ml) för vuxna och inte överskrida startdosen för barn och ungdomar för dessa patienter
- samtidig behandling med en kraftig hämmare av CYP3A4, t.ex. ketokonazol. Dosen bör inte överskrida 5 mg (5 ml) för vuxna och inte överskrida startdosen för barn och ungdomar för dessa patienter
- hiatus hernia/gastroesofagal reflux och/eller patienter som samtidigt tar läkemedel som kan orsaka eller förvärra esofagit (exempelvis bisfosfonater)
- autonom neuropati.

QT-förlängning och torsade de pointes har observerats hos patienter med förekommande riskfaktorer såsom redan befintligt långt QT-syndrom och hypokalemi.

Angioödem med luftvägsobstruktion har rapporterats hos patienter som behandlas med solifenacin. Om angioödem skulle uppkomma, bör solifenacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

Anafylaktisk reaktion har rapporterats hos några patienter som behandlas med solifenacin. Hos patienter som utvecklar anafylaktiska reaktioner ska solifenacinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges och/eller adekvata åtgärder vidtas.

Full effekt av solifenacin kan avgöras tidigast efter 4 veckors behandling.

Vesicare oral suspension innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat. Detta kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd).

Vesicare oral suspension innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per maximal daglig dos (10 ml Vesicare oral suspension).

Vesicare oral suspension innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, det vill säga är näst intill "natriumfri".

Vesicare oral suspension innehåller 0,015 mg bensoesyra per ml, vilket motsvarar 0,15 mg / 10 ml.

Vesicare oral suspension innehåller 20 mg propylenglykol per ml, vilket motsvarar 200 mg / 10 ml.

## Interaktioner

### Farmakologiska interaktioner

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antikolinerga egenskaper kan resultera i en ökning av terapeutisk effekt och fler biverkningar. Det ska gå ca en vecka efter det att solifenacin behandlingen avslutats innan en annan antikolinerg behandling påbörjas. Den terapeutiska effekten av solifenacin kan försvagas vid samtidig administrering av kolinerga receptoragonister.

Solifenacin kan reducera effekten av läkemedel som stimulerar den gastrointestinala motiliteten, t.ex. metoklopramid och cisaprid.

### Farmakokinetiska interaktioner

*In vitro*-studier har visat att terapeutiska koncentrationer av solifenacin inte hämmar CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 härledda från humana levermikrosomer. Det är därför osannolikt att solifenacin påverkar clearance för läkemedel som metaboliseras av dessa CYP-enzymmer.

### Andra läkemedels effekter på solifenacins farmakokinetik

Solifenacin metaboliseras av CYP3A4. Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg/dag), som är en kraftig hämmare av CYP3A4, resulterade i en fördubbling av solifenacins AUC, medan ketokonazol med en dos på 400 mg/dag resulterade i en tredubbel ökning. Därför ska maximal dos av solifenacin begränsas till 5 mg (5 ml) för vuxna och startdosen för barn och ungdomar vid samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiska doser av andra kraftiga CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, itraconazol).

Samtidig behandling med solifenacin och en kraftig hämmare av CYP3A4 är kontraindicerad till patienter med svår njurinsufficiens eller måttlig leverinsufficiens.

Effekterna av enzyminduktion på farmakokinetiken av solifenacin och dess metaboliter har inte studerats, inte heller effekten på solifenacin av CYP3A4-substrat med högre affinitet. Eftersom solifenacin metaboliseras av CYP3A4 är farmakokinetiska interaktioner möjliga med andra CYP3A4-substrat med högre affinitet (t.ex. verapamil, diltiazem) och CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin).

### Solifenacins effekt på andra läkemedels farmakokinetik

#### *Perorala antikontceptionsmedel*

Intag av solifenacin har inte påvisat någon farmakokinetisk interaktion mellan solifenacin och perorala antikontceptionsmedel av kombinationstyp (etinylostradiol/levonorgestrel).

#### *Warfarin*

Intag av solifenacin ändrade inte *R*-warfarins och *S*-warfarins farmakokinetik eller deras effekt på protrombintiden.

#### *Digoxin*

Intag av solifenacin visade inte någon effekt på digoxins farmakokinetik.

## Graviditet

Kategori B:1.

Det finns inga tillgängliga data från kvinnor som blivit gravida under tiden de tagit solifenacin. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter på fertilitet, embryo- eller fosterutveckling eller förlossning. Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

## Amning

Grupp IVa.

Det finns inga tillgängliga data beträffande utsöndring av solifenacin i modersmjölk hos människor. Hos möss utsöndrades solifenacin och/eller dess metaboliter i mjölken och orsakade en dosberoende lägre viktökning än normalt hos nyfödda möss. Solifenacin bör därför undvikas vid amning.

## Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data beträffande solifenacins effekt på fertilitet. Inga effekter på fertilitet observerades hos djur.

## Trafik

Solifenacin kan liksom övriga antikolinergika, ge upphov till dimsyn och, mindre vanligt, till somnolens och trötthet. Förmågan att köra bil och använda maskiner kan därför påverkas negativt.

## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Till följd av den farmakologiska effekten av solifenacin kan solifenacin ge upphov till antikolinerga biverkningar, (vanligtvis) av lätt eller måttlig grad. Frekvensen av antikolinerga biverkningar är dosrelaterad.

Den vanligaste rapporterade biverkningen är muntorrhet som förekom hos 11 % av patienterna behandlade med 5 mg solifenacin en gång dagligen, hos 22 % av patienterna behandlade med 10 mg en gång dagligen och hos 4 % av patienterna behandlade med placebo. Graden av muntorrhet var vanligtvis mild och ledde endast i undantagsfall till att behandlingen avbröts. Generellt var compliance mycket hög (ca 99 %) och ca 90 % av patienterna genomförde hela perioden på 12 veckor.

Tabell över biverkningar

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10000, < 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion Cystit			
Immunsystemet						Anafylaktisk reaktion*

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10000, < 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition						Nedsatt aptit* Hypokalemi
Psykiska störningar					Hallucinationer* Förvirringstillstånd*	Delirium*
Centrala och perifera nervsystemet			Somnolens Ändrad smakuppfattning	Yrsel* Huvudvärk*		
Ögon		Dimsyn	Torra ögon			Glaukom*
Hjärtat						Torsade de Pointes*, EKG QT-förlängning* Förmaksflimmer* Palpitationer* Takykardi*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Nasal torrhet			Dysfoni*
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Obstipation Illamående Dyspepsi Buksmärtor	Gastroesofageal reflux Torr hals	Kolon obstruktion Fekal inklämning (trög mage och hård avföring) Kräkningar*		Ileus* Magbesvär*
Lever och gallvägar						Lever sjukdom* Onormala leverfunktionsprover*
Hud och subkutan vävnad			Torr hud	Pruritus* Hudutslag*	Erythema multiforme* Urtikaria* Angioödem*	Exfoliativ dermatit*
Muskuloskeletala systemet och bindväv						Muskelsvaghet*

Organklass enligt MedDRA	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10000, < 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njurar och urinvägar			Miktionssvårigheter	Urinretention		Nedsatt njurfunktion*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället			Trötthet Perifert ödem			

\* Reaktionen har observerats efter marknadsintroduktion.

#### *Pediatrik population*

Solifenacin oral suspension har utvärderats för säkerhet hos 95 pediatrika patienter i åldern 2 år till yngre än 18 år med neurogen detrusoröveraktivitet i två öppna prövningar. Vanliga biverkningar som observerades i den pediatrika populationen med NDO omfattar: förstoppning, muntorrhet, buksmärta, somnolens, urinvägsinfektion, positivt bakterieprov och förlängt QT-intervall. Förekomsten av förstoppning hos patienter som behandlades med solifenacin oral suspension var högre i gruppen som fick maximal dos jämfört med gruppen som fick startdosen.

Inga allvarliga biverkningar rapporterades hos pediatrika patienter med NDO. Den vanligaste biverkningen som ledde till avbrutet deltagande i studien var förlängning av QT-intervall.

Totalt sett liknade säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar den observerade hos vuxna.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

### Symtom

Överdoser med solifenacin kan ge allvarliga antikolinerga effekter. Den högsta dos solifenacin som givits till en enskild patient är 280 mg under en femtimmarsperiod. Detta gav förändrad mental status som dock inte krävde sjukhusinläggning.

### Behandling

I fall av överdoser med solifenacin ska patienten behandlas med aktivt kol. Ventrikelsköljning är tillämplig om den görs inom 1 timme, men kräkning bör inte framkallas.

Liksom med övriga antikolinerga medel kan symtom behandlas på följande sätt:

- Allvarlig central antikolinerg verkan som hallucinationer eller uttalad excitation behandlas med fysostigmin eller karbakol.
- Kramper eller uttalad excitation behandlas med benzodiazepiner.
- Respirationsinsufficiens behandlas med konstgjord andning.
- Takykardi behandlas med betablockerare.
- Urinretention behandlas med kateterisering.
- Mydriasis behandlas med pilokarpin ögondroppar och/eller placering av patienten i ett mörkt rum.

Liksom med övriga antimuskarina medel ska vid överdosering speciell uppmärksamhet ägnas åt patienter med känd risk för QT-förlängning (dvs. hypokalcemi, bradykardi och samtidig administration av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet) och åt patienter med relevanta redan existerande hjärtsjukdomar (dvs. myokardischemi, arytm, kronisk hjärtinsufficiens).

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Solifenacin är en kompetitiv specifik kolinerg receptorantagonist.

Urinblåsan är innerverad av parasympatiska kolinerga nerver. Acetylkolin drar samman den glatta detrusormuskulaturen genom att binda till muskarina receptorer, framförallt till M<sub>3</sub>-subtypen.

Farmakologiska studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att solifenacin är en kompetitiv hämmare av muskarina receptorer av M<sub>3</sub>-subtyp. Dessutom har solifenacin visat sig vara en specifik antagonist för muskarina receptorer genom att visa låg eller ingen affinitet för olika andra testade receptorer och jonkanaler.

### Farmakodynamisk effekt

#### Vuxna:

Behandling med Vesicare 5 mg och 10 mg en gång dagligen har undersökts i flera dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade kliniska studier hos kvinnor och män med överaktiv blåsa.

Som visas i nedanstående tabell ger både doser på 5 mg och 10 mg Vesicare statistiskt signifikanta förbättringar av primära och sekundära resultatmått jämfört med placebo. Effekten ses inom en veckas behandling och stabiliseras under de följande 12 veckorna. En öppen långtidsstudie visar att effekten kvarstår under minst 12 månaders behandling. Efter 12 veckors behandling var ca 50 % av de patienter som före behandlingen led av inkontinens fria från inkontinensepisoder och 35 % av patienterna uppnådde en urineringsfrekvens på mindre än 8 urinerings/dag. Behandling av symtomen vid överaktiv blåsa förbättrade även olika mått på livskvalitet (allmän hälsouppfattning, inverkan av inkontinens, fysiska, sociala, och känslomässiga begränsningar, symtomens svårighetsgrad, sömn/energi).

Resultat (poolade data) från 4 kontrollerade fas 3 studier med 12 veckors behandlingsduration

	Placebo	Vesicare 5 mg en gång dagligen	Vesicare 10 mg en gång dagligen	Tolterodin 2 mg två gånger dagligen
<b>Antal urinerings/24 timmar</b>				
Genomsnittlig vid baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% ändring från baseline	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1138	552	1158	250



p-värde*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Antal urge-episoder/24 timmar</b>				
Genomsnittlig vid baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Genomsnittlig reduktion från baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
% ändring från baseline	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1124	548	1151	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Antal inkontinensepisoder/24 timmar</b>				
Genomsnittlig vid baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Genomsnittlig reduktion från baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
% ändring från baseline	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-värde*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Antal episoder av nocturi/24 timmar</b>				
Genomsnittlig vid baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
% ändring från baseline	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1005	494	1035	232
p-värde*		0,025	<0,001	0,199
<b>Uttömningsmängd/urinering</b>				
Genomsnittlig vid baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Genomsnittlig ökning från baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% ändring från baseline	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1135	552	1156	250
p-värde*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Antal bindor/24 timmar</b>				
Genomsnittlig vid baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Genomsnittlig reduktion från baseline	0,8	1,3	1,3	1,0

% ändring från baseline	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-värde*		<0,001	<0,001	0,010

*Observera:* I 4 av de utvalda studierna användes Vesicare 10 mg och placebo. I 2 av de 4 studierna användes även Vesicare 5 mg och en av studierna inkluderade tolterodin 2 mg två gånger dagligen. Alla parametrar och behandlingsgrupper har inte värderats för de enskilda studierna. Därför kan antalet patienter avvika per parameter och behandlingsgrupp.

\* p-värde för den parvisa jämförelsen med placebo

### ***Pediatrik population:***

#### *Överaktiv blåsa*

Barn och ungdomar (5 år och äldre):

Behandling med Vesicare oral suspension studerades i två kliniska studier. En 12-veckors dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie (905-CL-076) genomfördes på 189 pediatrika patienter med OAB (73 barn i åldrarna 5 till 11 år och 22 ungdomar i åldern 12 till 17 år behandlades med solifenacin).

Detta följdes av en 40-veckors långtids-, öppen förlängningsstudie (905-CL-077) hos 148 pediatrika patienter (119 barn och 29 ungdomar behandlades med solifenacin). I bägge studierna blev majoriteten av patienterna upptitrerade till en viktbaserad motsvarighet av 10 mg hos vuxna.

För Vesicare oral suspension, visades i studie 905-CL-076 ingen statistiskt signifikant förbättring i det primära effektmåttet av genomsnittlig volym per miktions jämfört med placebo i den totala populationen. Hos barn (i åldrarna 5 till 11 år) observerades en statistiskt signifikant skillnad i detta primära effektmått. Ingen statistiskt signifikant förbättring observerades i de sekundära effektmåtten för miktionsfrekvens, antal inkontinensepisoder per dag och antal torra dagar per vecka. Inga oväntade eller icke listade biverkningar rapporterades under hela det testade doseringsintervallet.

I den öppna förlängningsstudien, rapporterades inga oväntade eller icke listade biverkningar.

Säkerhetsprofilen för solifenacin hos pediatrika patienter under långtidsexponering var jämförbar med den observerade hos vuxna.

#### *Neurogen detrusoröveraktivitet*

Barn och ungdomar (6 månader till yngre än 18 år):

Vesicare oral suspension utvärderades i två 52-veckors öppna, baslinjekontrollerade och sekventiella dostitreringsstudier för behandling av neurogen detrusoröveraktivitet (NDO) hos pediatrika patienter i åldern 6 månader till yngre än 18 år (studierna 905-CL-074 och 905-CL-047).

I studien 905-CL-074 fick totalt 4 patienter i åldern 6 månader till yngre än 2 år och 19 patienter i åldern 2 år till yngre än 5 år behandling med Vesicare oral suspension, medan totalt 76 patienter i åldern 5 år till yngre än 18 år fick behandling med Vesicare oral suspension i studien 905-CL-047.

I båda studierna var det primära effektmåttet förändringen från baslinjen i maximal cystometrisk kapacitet (MCC) efter 24 veckors behandling med Vesicare oral suspension. Barn som behandlades med Vesicare oral suspension hade en statistiskt signifikant ökning av MCC jämfört med vid baslinjen efter 24 veckors behandling. Omfattningen av de observerade förändringarna av både de primära och sekundära effektmåtten hos barn (5 år till yngre än 12 år) och ungdomar (12 år till yngre än 18 år) var jämförbar.

Resultaten för det primära effektmåttet i de kliniska studierna av Vesicare oral suspension hos pediatrika patienter med NDO rapporteras i tabellen nedan. Behandlingseffekter bibehölls under 52 veckor.

Förändring från baslinjen till 24 veckor för Vesicare oral suspension

Parameter	6 månader till yngre än 5 år Medelvärde (SD, n)	5 år till yngre än 18 år Medelvärde (SD, n)
<b>Primärt effektmått</b>		
Maximal cystometrisk kapacitet (ml)		
Baslinje	92,3 (38,2, 21)	223,7 (132,9, 55)
Vecka 24	129,4 (40,2, 21)	279,1 (126,8, 49)
Förändring från baslinjen	37,0 (35,9, 21) P = < 0,001 95 % KI: 20,7, 53,4	57,2 (107,7, 49) P = < 0,001 95 % KI: 26,3, 88,1

Sekundära urodynamiska mätningar påvisade även en förbättring från baslinjen till 24 veckor i båda åldersgrupperna. Hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 5 år ökade blåscalpliance (genomsnittlig förändring: 5,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 6,82; 95 % KI: 2,0, 8,2), antal överaktiva kontraktioner > 15 cmH<sub>2</sub>O minskade (genomsnittlig förändring: -7,0; SD: 8,6; 95 % KI: -11,0, -3,1) och blåsvolym tills första detrusorkontraktion > 15 cmH<sub>2</sub>O, uttryckt som % av förväntad blåskapacitet, förbättrades (median vid baslinjen: 38,00 %; median vid vecka 24: 99,89 %). Hos patienter i åldern 5 år till yngre än 18 år ökade blåscalpliance (genomsnittlig förändring: 9,1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 28,6; 95 % KI: 1,0, 17,2), antal överaktiva kontraktioner > 15 cmH<sub>2</sub>O minskade (genomsnittlig förändring: -2,3; SD: 5,1; 95 % KI: -3,7, -0,8) och blåsvolym tills första detrusorkontraktion > 15 cmH<sub>2</sub>O, uttryckt som % av förväntad blåskapacitet, förbättrades (median vid baslinjen: 28,25 %; median vid vecka 24: 58,28 %).

Ytterligare dagboksbaseerade mätningar påvisade förbättring från baslinjen till 24 veckor i båda åldersgrupperna. Hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 5 år ökade den genomsnittliga maximala kateteriserade volymen per dag (genomsnittlig förändring: 40,3 ml; SD: 50,0; 95 % KI: 16,2, 64,4) och det genomsnittliga antalet perioder mellan rena intermittenta kateteriseringar med inkontinensepisoder per 24 timmar minskade (genomsnittlig förändring: -1,31; SD: 1,35; 95 % KI: -1,99, -0,64). Hos patienter i åldern 5 år till yngre än 18 år ökade den genomsnittliga maximala kateteriserade volymen per dag (genomsnittlig förändring: 67,45 ml; SD: 88,07; 95 % KI: 42,68, 92,22) och det genomsnittliga antalet perioder mellan rena intermittenta kateteriseringar med inkontinensepisoder per 24 timmar minskade (genomsnittlig förändring: -1,60; SD: 2,04; 95 % KI: -2,18, -1,03).

Behandlingen med Vesicare oral suspension hos barn och ungdomar tolererades väl vid alla dosnivåer. Inga nya säkerhetsproblem identifierades jämfört med den kända säkerhetsprofilen för solifenacin hos vuxna.

Det finns inga tillgängliga uppgifter från kliniska studier efter mer än ett års behandling av NDO hos barn och ungdomar.

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet för pediatrika patienter med NDO yngre än 2 år. Kliniska studier har inte utförts med pediatrika patienter med NDO yngre än 6 månader.

## Farmakokinetik

### Absorption

Efter oralt intag av solifenacin av vuxna uppnås maximal solifenacinkoncentration i plasma ( $C_{max}$ ) efter 4-12 timmar.  $t_{max}$  är oberoende av dosen.  $C_{max}$  och area under kurvan (AUC) ökar proportionellt med dosen från 5 mg till 40 mg. Den absoluta biotillgängligheten är ca 90 %.  $C_{max}$  och AUC-värden påverkas inte av födointag.

### **Distribution**

Solifenacins skenbara distributionsvolym är 600 liter efter intravenös administrering. En stor del av solifenacin (ca 98 %) är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen  $\alpha_1$  surt glykoprotein.

### **Metabolism**

Solifenacin metaboliseras huvudsakligen i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det finns dock alternativa metabolismvägar som kan bidra till solifenacins metabolism. Systemisk clearance ligger runt 9,5 l/timme och solifenacins terminala halveringstid är 45-68 timmar. Efter oral administrering har utöver solifenacin, en farmakologiskt aktiv (4R-hydroxi solifenacin) och tre inaktiva metaboliter (N-glucuronid, N-oxid och 4R-hydroxi-N-oxid av solifenacin) identifierats i plasma.

### **Eliminering**

Efter en enda administrering av 10 mg solifenacin ( $^{14}\text{C}$ -märkt), utsöndras ca 70 % av radioaktiviteten i urin och 23 % i feces under 26 dagar. I urinen utsöndras ca 11 % av radioaktiviteten som oförändrad aktiv substans, ca 18 % som N-oxid metabolit, 9 % som 4R-hydroxi-N-oxid metabolit och 8 % som 4R-hydroxi metabolit (aktiv metabolit).

### **Linjäritet/icke-linjäritet**

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

### **Övriga särskilda populationer**

#### *Äldre*

Dosjustering är inte nödvändig med avseende på ålder. Undersökningar hos äldre har visat att exponering av solifenacin, uttryckt som AUC, efter administrering av solifenacin succinat (5 mg och 10 mg en gång dagligen) var lika hos friska äldre patienter (mellan 65 och 80 år) och friska yngre patienter (under 55 år). Den genomsnittliga absorptionshastigheten, uttryckt som  $t_{max}$ , var lite lägre bland äldre patienter och den terminala halveringstiden var ca 20 % längre hos äldre patienter. Dessa mindre skillnader anses inte vara kliniskt signifikanta.

#### *Barn och ungdomar (2 år till 18 år)*

Solifenacins farmakokinetik vid viktjusterad dosering hos barn och ungdomar med OAB (5 år och äldre) och NDO (2 år till 18 år) liknade det som observerats hos vuxna efter kroppsviktsjustering med något kortare  $t_{max}$  och  $t_{1/2}$ ; dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt signifikanta.

#### *Kön*

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av kön.

#### *Etnicitet*

Solifenacins farmakokinetik påverkas inte av etnicitet.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Solifenacins AUC och  $C_{max}$  hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion skiljer sig inte signifikant från de värden man fann hos friska frivilliga. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) var solifenacinexponeringen signifikant högre än i kontrollgruppen med

ökningar av  $C_{\max}$  på ca 30 %, AUC mer än 100 % och  $t_{1/2}$  mer än 60 %. Ett statistiskt signifikant samband har påvisats mellan kreatininclearance och solifenacinclearance.

Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter som behandlas med hemodialys.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 7 till 9) påverkas inte  $C_{\max}$ , AUC ökar med mer än 60 % och  $t_{1/2}$  fördubblas. Solifenacins farmakokinetik har inte undersökts hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

## **Prekliniska uppgifter**

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, fertilitet, embryo-/fosterutveckling, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid pre- och postnatala studier av utvecklingen hos möss, orsakade solifenacinbehandling av modern under laktation en dosberoende minskning av överlevnadsfrekvensen efter födelsen, minskad vikt hos ungarna och kliniskt betydelsefull långsammare fysisk utveckling. Dosrelaterad ökad dödlighet utan föregående kliniska tecken förekom hos juvenila möss behandlade från dag 10 eller 21 efter födelse med doser som uppnådde farmakologisk effekt och båda grupperna hade högre dödlighet jämfört med vuxna möss. Hos juvenila möss behandlade från dag 10 efter födelsen, var plasmaexponeringen högre än hos vuxna möss; från dag 21 efter födelsen och framåt, var den systemiska exponeringen jämförbar med vuxna möss. De kliniska implikationerna av den ökade dödligheten hos juvenila möss är inte kända. Vesicare oral suspension visade inga tecken på irritation av ögon vid test på kaniner.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Vesicare oral suspension innehåller 1 mg/ml solifenacinsuccinat vilket motsvarar 0,75 mg/ml solifenacin.

### **Hjälpämnen med känd effekt**

Bensoesyra (E210) 0,015 mg/ml.

Metylparahydroxibensoat (E218) 1,6 mg/ml.

Propylenglykol (E1520) 20 mg/ml.

Propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per maximal daglig dos (10 ml Vesicare oral suspension). Etanolen kommer från den naturliga apelsinsmaken.

### **Förteckning över hjälpämnen**

Polakrilinkalium

Metylparahydroxibensoat (E218)

Propylparahydroxibensoat (E216)

Propylenglykol (E1520)

Simetikonemulsion 30 %: bestående av simetikon, polyetylen glykolsorbitantristearat (E436), metylcellulosa (E461), polyetylen glykolstearat, glycerider, xantangummi (E415), bensoesyra (E210), sorbinsyra (E200), svavelsyra (E513) och vatten.

Karbomer

Xylitol (E967)

Acesulfamkalium (E950)

Naturlig apelsinsmak; bestående av eterisk apelsinolja, naturliga smakämnen, etanol, propylenglykol (E1520), butylhydroxianisol (E320) och vatten

Natriumhydroxid

Renat vatten

## Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller mat.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet av flaskan kan den orala suspensionen förvaras i 28 dagar.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalflaskan. Ljuskänslig.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Kassera allt kvarvarande läkemedel 28 dagar efter att flaskan öppnats. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

En lämplig kommersiellt tillgänglig oral spruta och en adapter lämplig för dispensering av flytande läkemedel ska väljas av hälso- och sjukvårdspersonalen för att mäta upp rätt dos. Rekommenderad sprutkapacitet för att mäta upp dosen av Vesicare oral suspension anges i tabellen nedan.

Föreslagen sprutkapacitet för noggrann dispensering

Föreskriven doseringsvolym	Rekommenderad sprutkapacitet
2 ml	2 ml spruta
2 ml-5 ml	5 ml spruta
5 ml-10 ml	10 ml spruta

När det gäller adapter ska en kommersiellt tillgänglig adapter som är lämplig att använda i kombination med den valda orala sprutan och som passar flaskans hals, t.ex. en adapter som trycks på flaskan, 24 mm eller en universell flaskadapter, väljas.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Oral suspension.

En vit till benvit vattenhaltig, homogen suspension med apelsinsmak.

## Förpackningsinformation

*Oral suspension 1 mg/ml* Vit till benvit vattenhaltig, homogen suspension med apelsinsmak.

150 milliliter flaska (fri prissättning), EF