Vesicare

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vesicare 1 mg/ml, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vesicare suspension buvable contient 1 mg/ml de succinate de solifénacine, équivalent à 0,75 mg/ml de solifénacine.
Excipients à effet notoire :
Acide benzoïque (E210) 0,015 mg/ml
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) 1,6 mg/ml
Propylène glycol (E1520) 20mg/ml
Parahydroxybenzoate de propyle (E 216) 0,2 mg/ml

Ce médicament contient 48,4 mg d'alcool (éthanol) pour la posologie maximale de 10 ml. L'éthanol provient de l'arôme naturel d'orange.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.
Une suspension aqueuse homogène blanche à blanchâtre au goût d'orange.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hyperactivité vésicale chez l'adulte
Vesicare suspension buvable, est indiqué pour le traitement des symptômes d'incontinence par impériosité et/ou de pollakiurie/impériosité, typiques notamment chez les patients présentant une hyperactivité vésicale (HAV)

Hyperactivité neurogène du détrusor
Vesicare suspension buvable, est indiqué pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor (HND) chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hyperactivité vésicale

Adultes, y compris personnes âgées
La posologie recommandée est de 5 mg (5 ml) de succinate de solifénacine une fois par jour. Au besoin, on peut porter la dose à 10 mg (10 ml) de succinate de solifénacine une fois par jour.

Population pédiatrique :
L'efficacité de Vesicare chez les enfants et les adolescents souffrant d'hyperactivité vésicale n'a pas été établie. Par conséquent, Vesicare ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2.

Hyperactivité neurogène du détrusor

Population pédiatrique (âgée de 2 à18 ans) :
La posologie recommandée de Vesicare suspension buvable, est déterminée en fonction du poids du patient. Le traitement doit être instauré à la dose initiale recommandée. La posologie peut ensuite être augmentée jusqu'à la dose efficace la plus faible. La dose maximale ne doit pas être dépassée. Les patients doivent être évalués à intervalles périodiquement pour la poursuite du traitement et pour un ajustement posologique potentiel, au moins une fois par an ou plus fréquemment, si indiqué. Les doses définies en fonction du poids corporel du patient sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Fourchette de poids (kg)	Dose initiale (ml) §[1]	Dose maximale (ml) §[2]
9 à 15	2	4
>15 à 30	3	5
>30 à 45	3	6
>45 à 60	4	8
>60	5	10

§ Vesicare suspension buvable, a une concentration de 1 mg/ml.
[1] Équivalant à l'exposition à l'état d'équilibre après une dose quotidienne de 5 mg chez les adultes.
[2] Équivalant à l'exposition à l'état d'équilibre après une dose quotidienne de 10 mg chez les adultes.

Vesicare suspension buvable, est à prendre une fois par jour par voie orale.

Vesicare suspension buvable, ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine >30 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤30 ml/min), utiliser le traitement avec prudence et ne pas dépasser la dose de 5 mg (5 ml) une fois par jour (adultes) ou la dose initiale (enfants et adolescents) (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), utiliser le traitement avec prudence et ne pas dépasser la dose de 5 mg (5 ml) une fois par jour (adultes) ou la dose initiale (enfants et adolescents) (voir la rubrique 5.2).

Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4
La dose maximale de Vesicare suspension buvable, ne doit pas dépasser 5 mg (5 ml) (adultes) ou la dose initiale (enfants et adolescents) en cas de traitement concomitant avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 administrés à doses thérapeutiques, comme le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole (voir la rubrique 4.5).

Mode d'administration
Vesicare suspension buvable doit être pris par voie orale et immédiatement suivi d'un verre d'eau, et ne doit pas être ingéré en même temps que des aliments et / ou d'autres boissons.
Cette ingestion avec des aliments et/ou boissons peut provoquer la libération de solifénacine dans la cavité buccale et générer ainsi un goût amer ou une sensation d'engourdissement de la bouche.

Utilisez la seringue et l'adaptateur fournis avec Vesicare suspension buvable afin de mesurer la dose exacte (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Utilisée pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, la solifénacine est contre-indiquée chez les patients souffrant de rétention urinaire.

Utilisée pour le traitement de l'hyperactivité vésicale ou de l'hyperactivité neurogène du détrusor, la solifénacine est contre-indiquée :

- chez les patients souffrant d'une affection gastro-intestinale grave (notamment du mégacôlon toxique), de myasthénie gravis ou d'un glaucome à angle fermé, et chez les patients à risque de manifester l'une de ces affections.
- chez les patients hypersensibles au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez les patients hémodialysés (voir la rubrique 5.2).
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir la rubrique 5.2).
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée, traités par un inhibiteur puissant du CYP3A4 comme le kétoconazole (voir la rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les autres causes de mictions fréquentes (insuffisance cardiaque ou néphropathie) doivent être évaluées avant l'instauration du traitement par solifénacine. Si la présence d'une infection urinaire est constatée, il est nécessaire d'instaurer un traitement antibactérien approprié.

Il faut utiliser la solifénacine avec prudence dans les situations suivantes :

- obstruction cliniquement significative à l'évacuation de la vessie en l'absence de cathétérisme intermittent propre en raison du risque de rétention urinaire.
- troubles digestifs obstructifs.
- risque de diminution de la motilité gastro-intestinale.
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤30 ml/min) ; chez ces patients, la dose ne doit pas dépasser 5 mg (5 ml) chez les adultes ou la dose initiale chez les enfants et les adolescents. (voir les rubriques 4.2 et 5.2)
- insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9); chez ces patients, la dose ne doit pas dépasser 5 mg (5 ml) chez les adultes ou la dose initiale chez les enfants et les adolescents. (voir les rubriques 4.2 et 5.2)
- prise concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, comme le kétoconazole ; chez ces patients, les doses ne doivent pas dépasser 5 mg (5 ml) chez les adultes ou la dose initiale chez les enfants et les adolescents. (voir les rubriques 4.2 et 4.5)
- hernie hiatale/reflux gastro-œsophagien et/ou prise concomitante de médicaments (comme les bisphosphonates) qui peuvent provoquer ou exacerber une œsophagite.
- neuropathie autonome.

Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été observés chez les patients présentant des facteurs de risque tels que long QT syndrome préexistant et hypokaliémie.

Un œdème de Quincke avec obstruction des voies respiratoires a été rapporté chez certains patients sous solifénacine. Si un œdème de Quincke se produit, la solifénacine doit être interrompu et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

Une réaction anaphylactique a été rapportée chez certains patients traités avec la solifénacine. Chez les patients qui développent des réactions anaphylactiques, la solifénacine doit être arrêté et un traitement et / ou des mesures appropriées doivent être prises.

L'effet maximal de la solifénacine ne peut être déterminé qu'à partir de la 4e semaine.

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Vesicare suspension buvable contient 48,4 mg d'alcool (éthanol) pour la posologie maximale de 10 ml. La quantité d'éthanol de 10 ml de Vesicare suspension buvable équivaut à 1 ml de bière (4 % p/v) ou moins de 1 ml de vin (10 % p/v). La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Vesicare suspension buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Vesicare suspension buvable 0,015 mg d'acide benzoique par ml, équivalent à 0,15 mg/10 ml.

Vesicare suspension buvable 20 mg de propylène glycol par ml, équivalent à 200 mg/10 ml.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacologiques
La prise concomitante d'autres médicaments dotés de propriétés anticholinergiques peut accentuer les effets thérapeutiques et les effets indésirables. Il faut respecter un intervalle d'environ une semaine après la fin du traitement par solifénacine, avant d'entreprendre un autre traitement anticholinergique. L'effet thérapeutique de la solifénacine peut être atténué par l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques.

La solifénacine peut réduire l'effet des médicaments qui stimulent la motilité gastro-intestinale, tels que métoclopramide et cisapride.

Interactions pharmacocinétiques
Des études menées *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques, la solifénacine n'inhibait pas les iso-enzymes CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 provenant de microsomes de foie humain. Il est donc peu probable que la solifénacine modifie la clairance des médicaments métabolisés par ces enzymes du CYP.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de la solifénacine
La solifénacine est métabolisée par le CYP3A4. L'administration simultanée de kétoconazole (200 mg/jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné un doublement de l'ASC de la solifénacine, tandis qu'à la dose de 400 mg/jour de kétoconazole, on a assisté à un triplement de l'ASC de la solifénacine. Par conséquent, la dose maximale de solifénacine ne doit pas dépasser 5 mg (5 ml) chez les adultes ou la dose initiale chez les enfants et les adolescents, en cas de prise simultanée de kétoconazole ou de doses thérapeutiques d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole) (voir la rubrique 4.2).

Un traitement concomitant par solifénacine et un inhibiteur puissant du CYP3A4 est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée.

Ni les effets de l'induction enzymatique sur la pharmacocinétique de la solifénacine et ses métabolites, ni l'effet des substrats avec une grande affinité pour le CYP3A4 sur l'exposition à la solifénacine n'ont été étudiés. Étant donné que la solifénacine est métabolisée par le CYP3A4, des interactions pharmaceutiques peuvent survenir avec d'autres substrats du CYP3A4 de plus grande affinité (comme le vérapamil, le diltiazem) et des inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine).

Effet de la solifénacine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Contraceptifs oraux
La prise de solifénacine n'a donné lieu à aucune interaction pharmacocinétique de la solifénacine sur des contraceptifs oraux combinés (éthinylestradiol/lévonorgestrel).

Warfarine
La prise de solifénacine ne modifie pas la pharmacocinétique de la *R*-warfarine ou de la *S*-warfarine, et n'a pas d'incidence sur leur effet sur le temps de prothrombine.

Digoxine
La prise de solifénacine n'affecte pas la pharmacocinétique de la digoxine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données cliniques relatives aux femmes ayant entamé une grossesse pendant un traitement par solifénacine. Les études animales ne montrent pas d'effets nocifs directs sur la fertilité, le développement embryonnaire/fœtal ou l'accouchement (voir la rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. La prudence est de mise lorsque le médicament est prescrit à la femme enceinte.
Allaitement
Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion de la solifénacine dans le lait maternel. Chez la souris, la solifénacine et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait et ont entraîné un échec de développement dose-dépendant chez les souris néonatales (voir la rubrique 5.3). La prise de solifénacine est par conséquent à éviter pendant l'allaitement.
Fertilité
Aucune donnée clinique n'est disponible en ce qui concerne les effets de la solifénacine sur la fécondité. Aucun effet sur la fécondité n'a été observé chez les animaux.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Étant donné que la solifénacine, comme les autres anticholinergiques, peut provoquer une vision floue et, plus rarement, une somnolence et une fatigue (voir la rubrique 4.8. Effets indésirables), le traitement peut altérer l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Compte tenu de son effet pharmacologique, la solifénacine peut provoquer des effets indésirables anticholinergiques dont le degré de sévérité est (généralement) léger ou modéré. La fréquence des effets indésirables anticholinergiques dépend de la dose.

La réaction indésirable la plus fréquemment rapportée sous traitement par solifénacine est la sécheresse de la bouche. Elle a été observée chez 11 % des patients traités par 5 mg une fois par jour, 22 % des patients traités par 10 mg une fois par jour et 4 % des patients recevant un placebo. La sécheresse de la bouche était généralement légère et n'a qu'occasionnellement conduit à l'interruption du traitement. En général, l'observance du traitement a été très élevée (environ 99 %), et environ 90 % des patients traités par solifénacine ont participé aux études jusqu'au bout, c'est-à-dire pendant 12 semaines.

Liste tabulée des effets indésirables

Classification par système d'organes, selon le base des données MedDRA	**Très fréquents** (≥1/10)	**Fréquents** (≥1/100, <1/10)	**Peu fréquents** (≥1/1 000, <1/100)	**Rares** (≥1/10 000, <1/1 000)	**Très rares** (<1/10 000)	**Indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Infection urinaire Cystite			
Affections du système immunitaire						Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diminution de l'appétit* Hyperkaliémie *
Affections psychiatriques					Hallucinations* état de confusion*	Délire*
Affections du système nerveux			Somnolence Dysgueusie	Étourdissements* céphalées*		
Affections oculaires		Vision floue	Sécheresse oculaire			Glaucome*
Affections cardiaques						Torsades de pointes* QT prolongé à l'électrocardiogramme* Fibrillation auriculaire* Palpitations* Tachycardie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Sécheresse nasale			Dysphonie*
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche	Constipation Nausées Dyspepsie Douleur abdominale	Reflux gastro-œsophagien Sécheresse de la gorge	Obstruction du côlon Fécalome Vomissements*		Iléus* Gêne abdominale*
Affections hépatobiliaires						Troubles du foie* Test de la fonction hépatique anormal*
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés			Sécheresse de la peau	Prurit* Éruption*	Érythème Polymorphe* Urticaire* Œdème de Quincke*	Dermatite exfoliative*
Affections musculo-squelettiques et systémiques						Faiblesse musculaire*
Affections du rein et des voies urinaires			Difficulté à uriner	Rétention urinaire		Insuffisance rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue Œdème périphérique			

* observés en pharmacovigilance

Population pédiatrique
La sécurité de la suspension buvable de solifénacine a été évaluée chez 95 patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus souffrant d'hyperactivité neurogène du détrusor (HND) dans le cadre de deux essais ouverts. Les effets indésirables fréquents observés dans la population pédiatrique souffrant de HND comprennent : constipation, sécheresse de la bouche, douleur abdominale, somnolence, infection urinaire, test bactérien positif et

allongement de l'intervalle QT. L'incidence de la constipation chez les patients traités par la suspension buvable de solifénacine était plus élevée dans le groupe traité par la dose maximale que dans le groupe recevant la dose initiale.
Chez les patients pédiatriques souffrant de HND, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné le retrait de l'étude était l'allongement de l'intervalle QT.

De manière générale, le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents est similaire à celui observé chez les adultes.
Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
En cas de surdosage en solifénacine, il existe une possibilité d'effets anticholinergiques graves. La dose la plus élevée de solifénacine administrée accidentellement à un même patient a été de 280 mg sur une période de 5 heures ; elle a eu pour conséquence des changements de l'état mental ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Traitement
En cas de surdosage en solifénacine, il faut traiter le patient par du charbon activé. Un lavage d'estomac est utile s'il est pratiqué dans l'heure, mais il ne doit pas y avoir induction de vomissements.
Comme dans le cas des autres anticholinergiques, il convient de traiter les symptômes de la façon suivante :

- Effets anticholinergiques centraux sévères, tels qu'hallucinations ou excitation prononcée : traiter par la physostigmine ou le carbachol.
- Convulsions ou excitation prononcée : traiter par des benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire : traiter par ventilation artificielle.
- Tachycardie : traiter par des bêtabloquants.
- Rétention urinaire : traiter par sondage.
- Mydriase : traiter par un collyre de pilocarpine et/ou placer le patient dans une pièce sombre.

Comme pour les autres antimuscariniques, il faut, en cas de surdosage, accorder une attention particulière aux patients présentant un risque avéré d'allongement de l'intervalle QT (par exemple en cas d'hypokaliémie, de bradycardie ou d'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT), et aux patients présentant des cardiopathies préexistantes pertinentes (par exemple ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Médicaments urologiques, médicaments de l'incontinence urinaire Code ATC : G04B D08.
Mécanisme d'action
La solifénacine est un antagoniste compétitif et spécifique des récepteurs cholinergiques.
La vessie est innervée par des nerfs cholinergiques parasympathiques. L'acétylcholine provoque la contraction du muscle lisse du détrusor par le biais des récepteurs muscariniques, avec une implication prédominante du sous-type M3. Des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* démontrent que la solifénacine est un inhibiteur compétitif du récepteur muscarinique de sous-type M3. De plus, il a été démontré que la solifénacine était un antagoniste spécifique des récepteurs muscariniques du fait qu'elle présentait une affinité faible ou inexistante pour divers autres récepteurs et canaux ioniques testés.
Effets pharmacodynamiques
Adultes :
Plusieurs essais cliniques contrôlés, randomisés, en double aveugle, chez des patients des deux sexes souffrant d'hyperactivité vésicale, ont permis d'évaluer le traitement par Vesicare aux doses de 5 mg et 10 mg par jour. Comme le montre le tableau ci-après, les doses de 5 mg et 10 mg de Vesicare ont toutes deux produit des améliorations statistiquement significatives des critères d'évaluation principaux et secondaires, comparativement au placebo. L'efficacité a été observée dès la première semaine suivant l'instauration du traitement, avec une stabilisation sur une période de 12 semaines. Une étude ouverte à long terme a démontré que l'efficacité persistait au moins 12 mois. Au bout de 12 semaines de traitement, environ 50 % des patients souffrant d'incontinence avant le traitement ne présentaient plus d'épisodes d'incontinence ; en outre, chez 35 % des patients, le

nombre de mictions a diminué à moins de 8 par jour. Le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale a également eu des effets favorables sur un certain nombre de mesures de la qualité de vie, notamment la perception de l'état de santé général, l'impact de l'incontinence, la gêne dans les activités, les limitations physiques, la gêne sociale, les émotions, la sévérité des symptômes, les critères de sévérité, et le sommeil/l'énergie.

Résultats (données compilées) de quatre études contrôlées de phase 3 comportant une durée de traitement de 12 semaines

	Placebo	**Vesicare 5 mg une fois par jour**	**Vesicare 10 mg une fois par jour**	**Toltérodine2 mg deux fois par jour**
Nombre de mictions par 24 h				
Valeur initiale moyenne Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale Évolution en % par rapport à la valeur initiale n Valeur de P*	11,9 1,4 (12 %) 1 138	12,1 2,3 (19 %) 552 < 0,001	11,9 2,7 (23 %) 1 158 < 0,001	12,1 1,9 (16 %) 250 0,004
Nombre d'épisodes de miction impérieuse par 24 h				
Valeur initiale moyenne Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale Évolution en % par rapport à la valeur initiale n Valeur de P*	6,3 2,0 (32 %) 1 124	5,9 2,9 (49 %) 548 < 0,001	6,2 3,4 (55 %) 1 151 < 0,001	5,4 2,1 (39 %) 250 0,031
Nombre d'épisodes d'incontinence par 24 h				
Valeur initiale moyenne Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale Évolution en % par rapport à la valeur initiale n Valeur de P*	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
Nombre d'épisodes de nycturie par 24 h				
Valeur initiale moyenne Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale Évolution en % par rapport à la valeur initiale n Valeur de P*	1,8 0,4 (22 %) 1 005	2,0 0,6 (30 %) 494 0,025	1,8 0,6 (33 %) 1 035 < 0,001	1,9 0,5 (26 %) 232 0,199
Volume évacué par miction				
Valeur initiale moyenne Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale Évolution en % par rapport à la valeur initiale n Valeur de P*	166 ml 9 ml (5 %) 1 135	146 ml 32 ml (21 %) 552 < 0,001	163 ml 43 ml (26 %) 1 156 < 0,001	147 ml 24 ml (16 %) 250 < 0,001
Nombre de protections utilisées par 24 h				
Valeur initiale moyenne Réduction moyenne par rapport à la valeur initiale Évolution en % par rapport à la valeur initiale n Valeur de P*	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

Remarque : Dans 4 des études centrales, Vesicare 10 mg et un placebo ont été utilisés. Dans 2 des 4 études, Vesicare 5 mg a également été utilisé, et l'une des études incluait la toltérodine 2 mg deux fois par jour.
Les paramètres et groupes de traitement n'ont pas tous été évalués dans chacune des études. Par conséquent, les nombres de patients spécifiés peuvent varier au niveau du paramètre et du groupe de traitement.
* Valeur de p pour la comparaison par paires au placebo.

Population pédiatrique :
Hyperactivité vésicale

Enfants et adolescents (âgés de 5 ans et plus) :
Le traitement avec la suspension buvable Vesicare a été analysé au cours de deux essais cliniques. Un essai clinique randomisé, contrôlé versus placebo en double aveugle de 12 semaines (905-CL-076) impliquant 189 patients pédiatriques souffrant d'hyperactivité vésicale (73 enfants âgés de 5 à 11 ans et 22 adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été traités par solifénacine). Il fut suivi d'une étude d'extension en ouvert à long terme de 40 semaines (905-CL-077) impliquant 148 patients pédiatriques (119 enfants et 29 adolescents ont été traités par solifénacine). Au cours de ces deux essais, la majorité des patients ont vu leur dose augmenter à un équivalent basé sur le poids de 10 mg chez les adultes.

Lors de l'essai 905-CL-076, la suspension buvable Vesicare n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative pour le critère d'évaluation principal correspondant au volume moyen évacué à chaque miction, comparé au placebo dans la population globale.

Chez les enfants (âgés de 5 à 11 ans), une différence statistiquement significative a été observée pour ce critère d'évaluation principal. Aucune amélioration statistiquement significative n'a été observée pour les critères d'évaluation secondaires, à savoir la fréquence de miction, le nombre d'épisodes d'incontinence par jour et le nombre de jours secs par semaine. Aucun événement indésirable inattendu ou non répertorié n'a été signalé pour l'ensemble de l'intervalle de dose évalué.

Aucun événement indésirable inattendu ou non répertorié n'a été signalé au cours de l'étude d'extension en ouvert. En ce qui concerne l'exposition sur le long terme, le profil d'innocuité de la solifénacine chez les patients pédiatriques fut comparable à celui observé chez les adultes.

Hyperactivité neurogène du détrusor

Enfants et adolescents (âgés de 6 mois à moins de 18 ans) :
Vesicare suspension buvable, a été évalué dans le cadre de deux études d'adaptation séquentielle de la dose, ouvertes, contrôlées par rapport aux valeurs initiales (baseline-controlled), sur 52 semaines, pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor (HND) chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans (études 905-CL-074 et 905-CL-047).
Dans l'étude 905-CL-074, un nombre total de 4 sujets âgés de 6 mois à moins de 2 ans et 19 sujets âgés de 2 à moins de 5 ans a reçu un traitement par Vesicare suspension buvable, tandis que dans l'étude 905-CL-047, un nombre total de 76 sujets âgés de 5 à moins de 18 ans a reçu un traitement par Vesicare suspension buvable.

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le changement de la capacité cystométrique maximale (CCM) après 24 semaines de traitement par Vesicare suspension buvable. Les enfants traités par Vesicare suspension buvable, présentaient une augmentation statistiquement significative de la CCM après 24 semaines de traitement. L'importance des changements observés tant dans le critère d'évaluation principal que secondaire chez les enfants (âgés de 5 à moins de 12 ans) et chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) était comparable.

Les résultats relatifs au critère d'évaluation principal dans les études cliniques menées avec Vesicare suspension buvable, chez les patients pédiatriques souffrant de HND sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les effets thérapeutiques se sont maintenus pendant 52 semaines.

Changements observés après 24 semaines de traitement par Vesicare suspension buvable (par rapport à la valeur initiale)

Paramètre	**Âgés de 6 mois à moins de 5 ans Moyenne (ET, n)**	**Âgés de 5 à moins de 18 ans Moyenne (ET, n)**
Critère d'évaluation principal		
Capacité cystométrique maximale (ml)		
Valeur initiale Semaine 24 Changement par rapport à la valeur initiale	92,3 (38,2 ; 21) 129,4 (40,2 ; 21) 37,0 (35,9 ; 21) P = < 0,001 IC à 95 % : 20,7 ; 53,4	223,7 (132,9 ; 55) 279,1 (126,8 ; 49) 57,2 (107,7 ; 49) P = < 0,001 IC à 95 % : 26,3 ; 88,1

Les mesures urodynamiques secondaires ont également montré une amélioration dans les deux catégories d'âge après 24 semaines. Chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 5 ans, la compliance vésicale a augmenté (changement moyen : 5,1 ml/cmH_2O ; ET : 6,82 ; IC à 95 % : 2,0, 8,2), le nombre de contractions hyperactives >15 cmH_2O a diminué (changement moyen : -7,0 ; ET : 8,6 ; IC à 95 % : -11,0, -3,1) et le volume vésical à la première contraction du détrusor >15 cmH_2O, exprimé en % de la capacité vésicale attendue, s'est amélioré (valeur médiane initiale: 38,00 % ; valeur médiane à la semaine 24 : 99,89 %). Chez les sujets âgés de 5 à moins de 18 ans, la compliance vésicale a augmenté (changement moyen : 9,1 ml/cmH_2O ; ET : 28,6 ; IC à 95 % : 1,0, 17,2), le nombre de contractions hyperactives >15 cmH_2O a diminué (changement moyen : -2,3 ; ET : 5,1 ; IC à 95 % : -3,7, -0,8) et le volume vésical à la première contraction du détrusor >15 cmH_2O, exprimé en % de la capacité vésicale attendue, s'est amélioré (valeur médiane initiale : 28,25 % ; valeur médiane à la semaine 24 : 58,28 %).
Des mesures supplémentaires basées sur le journal de bord des patients ont montré une amélioration dans les deux catégories d'âge après 24 semaines. Chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 5 ans, le volume maximal cathétérisé moyen par jour a augmenté (changement moyen : 40,3 ml ; ET : 50,0 ; IC à 95 % : 16,2, 64,4) et le nombre moyen de périodes entre les cathétérismes intermittents propres avec épisodes d'incontinence par 24 heures a diminué (changement moyen : -1,31; ET : 1,35 ; IC à 95 % : -1,99, -0,64). Chez les sujets âgés de 5 à moins de 18 ans, le volume maximal cathétérisé moyen par jour a augmenté (changement moyen : 67,45 ml ; ET : 88,07; IC à 95 % : 42,68, 92,22) et le

nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures a diminué (changement moyen : -1,60 ; ET : 2,04 ; IC à 95 % : -2,18, -1,03).
Le traitement par Vesicare suspension buvable, chez les enfants et les adolescents a été bien toléré à toutes les doses. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié par rapport au profil de sécurité connu de la solifénacine chez les adultes.

On ne dispose d'aucune donnée d'étude clinique au-delà d'un an dans le traitement de l'HDN chez les enfants et les adolescents.

L'expérience clinique chez des patients pédiatriques souffrant de HND âgés de moins de 2 ans est insuffisante. Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients pédiatriques souffrant de HND âgés de moins de 6 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après la prise orale de solifénacine par des adultes, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de solifénacine sont atteintes au bout de 4 à 12 heures. La valeur de t_{max} est indépendante de la dose. La valeur de C_{max} et celle de l'aire sous la courbe (ASC) augmentent proportionnellement à la dose dans la fourchette de 5 à 40 mg. La biodisponibilité absolue est d'environ 90 %.

La consommation d'aliments n'affecte ni la C_{max} ni l'ASC de la solifénacine.
Distribution
Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution de la solifénacine est d'environ 600 l. La solifénacine est fortement liée aux protéines plasmatiques (à hauteur d'environ 98 %), essentiellement à l'α_1-glycoprotéine acide.
Biotransformation
La solifénacine est largement métabolisée par le foie, principalement par l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Il existe cependant d'autres voies métaboliques qui peuvent contribuer au métabolisme de la solifénacine. La clairance systémique de la solifénacine est d'environ 9,5 l/h, et la demi-vie terminale de la solifénacine est de 45 à 68 heures. Après administration orale, un métabolite exerçant un effet pharmacologique (4R-hydroxy solifénacine) et trois métabolites inactifs (N-glycuronide, N-oxyde et 4R-hydroxy-N-oxyde de solifénacine) ont été identifiés dans le plasma, en plus de la solifénacine.
Elimination
Après une administration unique de 10 mg de solifénacine marquée par le ^{14}C, on a détecté environ 70 % de la radioactivité dans les urines et 23 % dans les selles en l'espace de 26 jours. Dans les urines, environ 11 % de la radioactivité sont retrouvés sous forme de principe actif inchangé, environ 18 % sous la forme du métabolite N-oxyde, 9 % sous la forme du métabolite 4R-hydroxy-N-oxyde et 8 % sous la forme du métabolite 4R-hydroxy (métabolite actif).
Linéarité/non-linéarité
La pharmacocinétique est linéaire dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Autres populations spéciales

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire. Des études chez la personne âgée ont montré qu'après l'administration de succinate de solifénacine (5 mg et 10 mg une fois par jour), l'exposition à la solifénacine, exprimée par l'ASC, était similaire chez les sujets âgés en bonne santé (âgés de 65 à 80 ans) et chez les sujets jeunes en bonne santé (âgés de moins de 55 ans). Chez la personne âgée, la vitesse moyenne d'absorption exprimée par la t_{max} a été un peu plus lente et la demi-vie terminale prolongée d'environ 20 %. Ces différences, modestes, ont été considérées comme non cliniquement significatives.

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) :
La pharmacocinétique de la solifénacine suivant le dosage ajusté en fonction du poids chez les enfants et les adolescents souffrant d'hyperactivité vésicale (âgés de 5 ans et plus) et de HND (âgés de 2 à 18 ans) était similaire à celle observée chez les adultes après ajustement en fonction du poids corporel, avec des valeurs t_{max} et $t_{1/2}$ légèrement plus courtes. Ces différences n'ont pas été déterminées comme étant cliniquement significatives.

Sexe
Le sexe n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Race
La race n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la solifénacine.

Insuffisance rénale
Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, l'ASC et la C_{max} de la solifénacine ne diffèrent pas significativement de celles observées chez des volontaires sains. Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤30 ml/min), l'exposition à la solifénacine est significativement plus importante que chez les témoins, avec des augmentations de la C_{max} d'environ 30 %, de l'ASC de plus de 100 % et de la $t_{½}$ de plus de 60 %. Une relation statistiquement significative a été observée entre la clairance de la créatinine et la clairance de la solifénacine.

La pharmacocinétique chez des patients hémodialysés n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique
En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), la C_{max} reste inchangée, l'ASC augmente de 60 % et la $t_{½}$ double. La pharmacocinétique de la solifénacine n'a pas été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Dans l'étude de développement pré- et post-natal chez la souris, le traitement par solifénacine de la souris-mère pendant l'allaitement a entraîné une baisse dose-dépendante du taux de survie post-partum, une diminution du poids des nouveau-nés et un ralentissement du développement physique, à des niveaux cliniquement pertinents. Une augmentation de la mortalité liée à la dose sans signes cliniques précédents est survenue chez les souris juvéniles traitées du 10e au 21e jour après la naissance avec des doses qui ont obtenu un effet pharmacologique et les deux groupes avaient une mortalité plus élevée par rapport à des souris adultes. Chez les souris juvéniles traitées à partir du jour 10 après la naissance, l'exposition plasmatique était plus élevée que chez les souris adultes; à partir du jour 21 après la naissance, l'exposition systémique était comparable à celle observée chez les souris adultes. Les implications cliniques de l'augmentation de la mortalité chez la souris juvénile ne sont pas connues. Vesicare suspension buvable n'a montré aucun potentiel d'irritation pour les yeux lorsqu'il a été testé chez le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polacriline potassium,
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218),
Parahydroxybenzoate de propyle (E 216),
Propylène glycol (E 1520),
Siméthicone en émulsion à 30%; composée de siméthicone, Polysorbate 65 (E436), méthylcellulose (E461), stéarate de polyéthylène glycol, glycérides, gomme xanthane (E415), acide benzoïque (E210), acide sorbique (E200), acide sulfurique (E513) et eau.
Carbomères,
Xylitol (E 967),
Acésulfame de potassium (E 950),
Arôme naturel d'orange composé d'huiles essentielles d'orange, de substances aromatisantes naturelles, d'éthanol, de propylène glycol (E 1520), d'hydroxyanisol butylé (E 320) et d'eau,
Hydroxyde de sodium,
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilités, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou aliments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture du flacon, la suspension buvable peut être conservée pendant 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Conserver la seringue pour administration orale propre et sèche, à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

150 ml de Vesicare suspension buvable en flacon de couleur ambre en polyéthylène téréphtalate (PET) avec un bouchon de sécurité enfant en polyéthylène-polypropylène haute densité avec un joint en carton-pâte et en vinyle, contenu dans un étui.
Les dispositifs de dosage et d'administration sont conditionnés dans la boîte : seringue pour administration orale de 5 ml et adaptateur pour flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

La seringue pour administration orale fournie avec Vesicare suspension buvable doit être utilisée avec l'adaptateur pour mesurer la dose exacte.
Préparation pour la première utilisation d'un flacon de Vesicare suspension buvable
1. Lavez-vous soigneusement les mains.
2. Ouvrez la boîte et retirez le flacon, la seringue et l'adaptateur.
3. Placez le flacon sur une surface plane et retirez le bouchon.
4. Enfoncez fermement l'adaptateur dans le goulot du flacon.
5. Assurez-vous que le haut de l'adaptateur est au même niveau que le haut du goulot du flacon.
6. L'adaptateur doit rester dans le goulot du flacon jusqu'à la fin de la période de conservation de 28 jours.
7. Replacez le bouchon sur le flacon.

Avant chaque administration orale
1. Lavez-vous soigneusement les mains.
2. Agitez le flacon de Vesicare suspension buvable au moins 20 fois.
3. Retirez le bouchon du flacon et vérifiez que l'adaptateur est enfoncé dans le goulot du flacon. Insérez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans l'ouverture centrale de l'adaptateur jusqu'à ce qu'elle soit fermement en place.
4. Retournez soigneusement le flacon et la seringue en veillant à ce que l'adaptateur reste en place.
5. Tirez lentement le piston de la seringue vers le bas pour prélever la quantité prescrite par votre médecin.
6. Jetez le surplus si vous avez prélevé accidentellement une quantité trop importante de médicament.
7. Assurez-vous qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue. Si une bulle d'air se forme, poussez le piston vers le haut pour faire sortir la bulle éventuelle.
8. Laissez la seringue en place et redressez le flacon en veillant à ce que le piston de la seringue ne bouge pas. Retirez délicatement la seringue de l'adaptateur. L'adaptateur doit rester en place.
9. Vérifiez que la dose correcte a bien été prélevée. Placez la seringue dans la bouche du patient et enfoncez délicatement le piston pour administrer le médicament au patient.
10. Après la fin de l'administration, fermez le flacon avec le bouchon.
11. Lavez la seringue avec de l'eau chaude. Laissez sécher.

Remarque : si le patient a besoin d'une dose >5 ml, rincez l'extrémité de la seringue avec de l'eau chaude avant de la réutiliser.

Nettoyage de la seringue pour administration orale
Après utilisation, nettoyez la seringue pour administration orale avec de l'eau chaude uniquement.
La seringue pour administration orale peut être utilisée pendant toute la durée de conservation de 28 jours après première ouverture (voir rubrique 6.3).

Elimination
Le flacon, la seringue, l'adaptateur et tout médicament non utilisé ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.
Jetez tout médicament restant 28 jours après ouverture du flacon.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma B.V.
Medialaan 50
B-1800 Vilvoorde
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique : BE480284

Luxembourg : 2016040100 / N° national 0810241

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/08/2015
Date de dernier renouvellement : 19/06/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Avril 2024.