# Vesicare

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vesicare 1 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vesicare suspensie voor oraal gebruik bevat 1 mg/ml solifenacinesuccinaat overeenkomend met 0,75 mg/1 ml solifenacine.
Hulpstoffen met bekend effect:
Benzoëzuur (E210) 0,015 mg/ml
Methylparahydroxybenzoaat (E218) 1,6 mg/ml
Propyleenglycol (E1520) 20 mg/ml
Propylparahydroxybenzoaat (E216) 0,2 mg/ml
Dit geneesmiddel bevat 48,4 mg alcohol (ethanol) per maximale dosis van10 ml. Het ethanol is afkomstig van de natuurlijke sinaasappelsmaakstof.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik
Een witte tot gebroken witte waterige, homogene suspensie met sinaasappelsmaak

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Overactieve blaas bij volwassenen
Vesicare suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met het overactieve blaas syndroom (OAB).

Neurogene detrusoroveractiviteit
Vesicare suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor de behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
**Overactieve blaas**

*Volwassenen, inclusief ouderen:*
De aanbevolen dosering is 5 mg (5 ml) solifenacinesuccinaat eenmaal daags. Indien nodig mag de dosering worden verhoogd tot 10 mg (10 ml) solifenacinesuccinaat eenmaal daags.

*Pediatrische patiënten:*
De werkzaamheid van Vesicare bij kinderen en adolescenten met een overactieve blaas is niet vastgesteld. Daarom mag Vesicare niet worden gebruikt voor de behandeling van een overactieve blaas bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2.

**Neurogene detrusoroveractiviteit**

*Pediatrische patiënten (van 2 tot 18 jaar):*
De aanbevolen dosis van Vesicare suspensie voor oraal gebruik wordt bepaald op basis van het gewicht van de patiënt. De behandeling dient te worden opgestart met de aanbevolen startdosis. Daarna kan de dosis worden verhoogd naar de laagste effectieve dosis. De maximale dosis mag niet overschreden worden. Bij een langdurige therapiemoeten de patiënten regelmatig, minstens jaarlijks of vaker indien aangewezen, geëvalueerd worden voor het verderzetten van de therapie en mogelijke aanpassing van de dosis. De doses volgens het lichaamsgewicht van de patiënt staan weergegeven in onderstaande tabel.

| Gewicht (kg) | Startdosis (ml) §[1] | Maximale dosis (ml) §[2] |
|---|---|---|
| 9 tot 15 | 2 | 4 |
| >15 tot 30 | 3 | 5 |
| >30 tot 45 | 3 | 6 |
| >45 tot 60 | 4 | 8 |
| >60 | 5 | 10 |

§ De Vesicare suspensie voor oraal gebruik heeft een concentratie van 1 mg/ml.
[1] Equivalent aan blootstelling bij steady state na een dagelijkse dosis van 5 mg bij volwassenen.
[2] Equivalent aan blootstelling bij steady state na een dagelijkse dosis van 10 mg bij volwassenen.

Vesicare suspensie voor oraal gebruik dient eenmaal daags via de mond te worden ingenomen.

Vesicare suspensie voor oraal gebruik mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar.

*Patiënten met nierinsufficiëntie:*
Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring >30 ml/min). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤30 ml/min) dienen voorzichtig te worden behandeld en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) (volwassenen) en niet hoger dan de startdosis (kinderen en adolescenten) (zie rubriek 5.2).

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*
Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9) dienen voorzichtig te worden behandeld en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) (volwassenen) en niet hoger dan de startdosis (kinderen en adolescenten) (zie rubriek 5.2).

*Sterke remmers van cytochroom P450 3A4:*
De maximale dosis Vesicare suspensie voor oraal gebruik dient beperkt te worden tot 5 mg (5 ml) (volwassenen) en niet hoger te zijn dan de startdosis (kinderen en adolescenten) wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met ketoconazol of therapeutische doseringen van andere sterke CYP3A4-remmers, zoals ritonavir, nelfinavir, itraconazol (zie rubriek 4.5).
Wijze van toediening
Vesicare suspensie voor oraal gebruik dient oraal te worden ingenomen gevolgd door een glas water en dient niet gelijktijdig met eten en/of met andere dranken te worden ingenomen. Inname met eten en/of drinken kan afgifte van solifenacine in de mond veroorzaken, waardoor een bittere smaak en een verkleumd gevoel in de mond ontstaat.

Gebruik de spuit en adapter die worden meegeleverd met Vesicare suspensie voor oraal gebruik, om de juiste dosis af te meten (zie rubriek 6.6).

## 4.3 Contra-indicaties

Wanneer gebruikt voor behandeling van een overactieve blaas, is solifenacine gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie.
Wanneer gebruikt voor behandeling van een overactieve blaas of neurogene detrusoroveractiviteit is solifenacine gecontra-indiceerd bij:

- Patiënten met een ernstige gastro-intestinale aandoening (met inbegrip van toxisch megacolon), myasthenia gravis of een gesloten kamerhoekglaucoom, en patiënten met een risico op deze aandoeningen.
- Patiënten die overgevoelig zijn voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in 6.1.
- Patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie die worden behandeld met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol (zie rubriek 4.5).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Andere oorzaken van frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen te worden onderzocht voordat de behandeling met solifenacine wordt gestart. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacine dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten:

- met een klinisch significante obstructie van de blaas bij afwezigheid van schone intermitterende katheterisatie vanwege het risico op urineretentie.
- met gastro-intestinale obstructie.
- met een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit.
- met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) bij volwassenen of de startdosis bij kinderen en adolescenten voor deze patiënten.(zie rubriek 4.2 en 5.2)
- met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score van 7 tot 9), en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) bij volwassenen of de startdosis bij kinderen en adolescenten voor deze patiënten. (zie rubriek 4.2 en 5.2)
- die gelijktijdig behandeld worden met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol, en de doses mogen niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) bij volwassenen of de startdosis bij kinderen en adolescenten voor deze patiënten. (zie rubriek 4.2 en 5.2)
- met een hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren, zoals bisfosfonaten.
- met autonome neuropathie.

QT-verlenging en torsades de pointes zijn waargenomen bij patiënten met risicofactoren, zoals reeds bestaande lange QT-syndroom en hypokaliëmie.

Bij sommige patiënten die met solifenacine werden behandeld is angio-oedeem met obstructie van de luchtwegen gemeld. Indien angio-oedeem optreedt, moet de behandeling met solifenacine onmiddellijk worden gestaakt en moet een geschikte therapie worden ingesteld en/of maatregelen worden genomen.

Anafylactische reactie is gemeld bij sommige patiënten behandeld met solifenacine. Bij patiënten die anafylactische reacties ontwikkelen dient solifenacine gestaakt te worden en dient een passende behandeling en/of maatregelen genomen te worden.

Het maximale effect van solifenacine kan ten vroegste na 4 weken worden vastgesteld.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat. Deze stoffen kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat 48,8 mg alcohol (ethanol) per maximale dosis van 10 ml. De hoeveelheid ethanol in 10 ml Vesicare suspensie voor oraal gebruik komt overeen met 1 ml bier (4 % g/v) of minder dan 1 ml wijn (10 % g/v). De geringe hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen waarneembare effecten hebben.

Vesicare suspensie voor oraal gebruik bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.
Vesicare suspensie voor oraal gebruik bevat 0,015 mg benzoëzuur in elke ml, wat overeenkomt met 0,15 mg/10 ml.
Vesicare suspensie voor oraal gebruik bevat 20 mg propyleenglycol in elke ml, wat overeenkomt met 200 mg/10 ml.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacologische interacties
Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die anticholinerge eigenschappen hebben, kan resulteren in meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen. Alvorens met een andere anticholinerge therapie te beginnen dient men een interval van ongeveer een week te hanteren na het stoppen van de behandeling met solifenacine. Het effect van solifenacine kan verminderd worden indien het tegelijk met cholinerge receptoragonisten wordt toegediend.

Het effect van middelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal bevorderen, zoals metoclopramide en cisapride, kan door solifenacine verminderd worden.

Farmacokinetische interacties
*In vitro*-studies hebben aangetoond dat solifenacine bij therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van uit humane levermicrosomen verkregen CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4. Daarom is het niet aannemelijk dat solifenacine de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van solifenacine
Solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg/dag), een sterke CYP3A4-remmer, resulteerde in een verdubbeling van de AUC van solifenacine, terwijl een ketoconazol-dosis van 400 mg/dag resulteerde in een verdrievoudiging van de AUC van solifenacine. Daarom moet de maximale dosis solifenacine beperkt te worden tot 5 mg (5 ml) voor volwassenen of de startdosis voor kinderen en adolescenten, wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met ketoconazol of therapeutische doseringen van andere sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van solifenacine en een sterke CYP3A4-remmer is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie.

De effecten van enzyminductie op de farmacokinetiek van solifenacine en zijn metabolieten, noch het effect van substraten met een hogere affiniteit voor CYP3A4 op de blootstelling aan solifenacine, zijn onderzocht. Aangezien solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen farmacokinetische interacties optreden met andere CYP3A4-substraten met een hogere affiniteit (bv. verapamil, diltiazem) en –CYP 3A4-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine).

**Effect van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen**

*Orale contraceptiva*
Inname van solifenacine had geen invloed op de farmacokinetiek van gecombineerde orale contraceptiva (ethinyl-oestradiol/levonorgestrel).

*Warfarine*
Inname van solifenacine had geen invloed op de farmacokinetiek van *R*-warfarine en *S*-warfarine en hun effecten op de prothrombinetijd.

*Digoxine*
Inname van solifenacine had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van vrouwen die zwanger werden tijdens het gebruik van solifenacine. Dierproeven laten geen directe schadelijke effecten zien voor de fertiliteit, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie rubriek 5.3). De mogelijke risico's voor de mens zijn onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer solifenacine wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen.
Borstvoeding
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de excretie van solifenacine in de moedermelk. Bij muizen werden solifenacine en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de melk en dat veroorzaakte een dosisafhankelijk falen van de groei van de neonatale muizen (zie rubriek 5.3). Daarom dient het gebruik van solifenacine bij borstvoeding te worden vermeden.
Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van solifenacine op de vruchtbaarheid. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij dieren.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat solifenacine, zoals andere anticholinerge stoffen, wazig zien en, minder vaak, slaperigheid en vermoeidheid (zie rubriek 4.8., bijwerkingen) kan veroorzaken, kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ten gevolge van de farmacologische werking van solifenacine kan solifenacine anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (over het algemeen) lichte of matige aard. De frequentie van de anticholinerge bijwerkingen hangt af van de dosis.

De meest gerapporteerde bijwerking van solifenacine was een droge mond. Dit kwam voor bij ongeveer 11 % van de patiënten behandeld met 5 mg per dag, bij 22 % van de patiënten behandeld met 10 mg per dag en bij 4 % van met placebo behandelde patiënten. De ernst van de droge mond was over het algemeen licht en leidde slechts in enkele gevallen tot het afbreken van de behandeling. Over het algemeen was de therapietrouw erg hoog (ongeveer 99 %) en ongeveer 90 % van de patiënten behandeld met solifenacine voltooide de volledige behandelingsperiode van 12 weken.

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

| **Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA** | **Zeer vaak** (≥1/10) | **Vaak** (≥1/100, <1/10) | **Soms** (≥1/1 000, <1/100) | **Zelden** (≥1/10 000, <1/1 000) | **Zeer zelden** (<1/10 000) | **Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Infecties en parasitaire aandoeningen** | | | Urineweg-infectie<br>Cystitis | | | |
| **Immuunsysteem aandoeningen** | | | | | | Anafylactische reactie* |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** | | | | | | Verminderde eetlust*<br>Hyperkaliëmie* |
| **Psychische stoornissen** | | | | | Hallucinaties*<br>Verwardheid* | Delirium* |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | | | Slaperigheid<br>Dysgeusie | Duizeligheid*<br>Hoofdpijn* | | |
| **Oogaandoeningen** | | Wazig zien | Droge ogen | | | Glaucoom* |
| **Hartaandoeningen** | | | | | | Torsades de pointes*<br>Elektrocardiogram QT verlengd*<br>Atrium fibrillatie*, Palpitaties*, Tachycardie* |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** | | | Droge neusslijm-vliezen | | | Dysfonie * |
| **Maagdarmstelsel-aandoeningen** | Droge mond | Constipatie<br>Misselijkheid<br>Dyspepsie<br>Buikpijn | Gastro-oesofageale reflux<br>Droge keel | Colon-obstructie<br>Faecale impactie<br>Braken* | | Ileus*<br>Abdominale klachten* |
| **Lever- en galaandoeningen** | | | | | | Leveraandoeningen*<br>Abnormale leverfunctietest* |
| **Huid- of onderhuid-aandoeningen** | | | Droge huid | Pruritus*<br>Huiduitslag* | Erythema multiforme*<br>Urticaria*<br>Angio-oedeem* | Exfoliatieve dermatitis* |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** | | | | | | Spierzwakte* |
| **Nier- en urineweg-aandoeningen** | | | Moeilijkheden met mictie | Urine retentie | | Nierinsufficiëntie* |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen** | | | Vermoeidheid<br>Perifeer oedeem | | | |

*Post-marketing meldingen.

*Pediatrische patiënten*
Solifenacine-suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd voor de veiligheid bij 95 pediatrische patiënten van 2 tot 18 jaar met neurogene detrusoroveractiviteit in twee open-label onderzoeken. Vaak voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrische patiënten met NDO zijn: constipatie, droge mond, buikpijn, somnolentie, urineweginfectie, bacterietest positief, en QT verlengd. De incidentie van constipatie bij patiënten die werden behandeld met solifenacine suspensie voor oraal gebruik was hoger in de groep met de maximale dosis dan in de groep met de startdosis.

Bij de pediatrische patiënten met NDO werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. De vaakst voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting van het onderzoek was QT-verlenging.

Over het algemeen is het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij

volwassenen.
Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

### 4.9 Overdosering

Symptomen
Overdosering met solifenacine kan aanleiding geven tot ernstige anticholinerge effecten. De hoogste dosis solifenacine die onbedoeld aan één patiënt werd gegeven, was 280 mg in een periode van 5 uur. Dit resulteerde in veranderingen in de mentale toestand waarvoor geen ziekenhuisopname nodig was.

Behandeling
In het geval van een overdosis met solifenacine dient de patiënt behandeld te worden met geactiveerde kool. Maagspoeling is zinvol wanneer dit binnen 1 uur wordt uitgevoerd, maar wek geen braken op.

Zoals voor andere anticholinergica kunnen symptomen als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal anticholinerge effecten zoals hallucinaties of ernstige opwinding: behandelen met fysostigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines.
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing.
- Tachycardie: behandelen met ß-blokkers.
- Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie.
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of middels het overbrengen van de patiënt naar een donkere ruimte.

Zoals met andere antimuscarinica dient in geval van overdosering speciale aandacht te worden gegeven aan patiënten met een bekend risico op QT-verlenging (i.e. hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en relevante hartziekten in de anamnese (zoals myocard ischemie, arrhythmia en congestief hartfalen).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische middelen, geneesmiddelen voor urine frequentie en incontinentie, ATC-code: G04B D08.
Werkingsmechanisme:
Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasympathische cholinerge zenuwen. Acetylcholine veroorzaakt samentrekking van het gladde spierweefsel van de detrusor via muscarinereceptoren voornamelijk van het M3-subtype. *In vitro* en *in vivo* farmacologische experimenten wijzen erop dat solifenacine een competitieve remmer van de muscarine M3-subtype receptor is. Bovendien is aangetoond dat solifenacine een specifieke antagonist voor muscarinereceptoren is met een lage of geen affiniteit voor verscheidene andere receptoren en ionkanalen die zijn getest.
Farmacodynamische effecten:

*Volwassenen:*
Behandeling met Vesicare in doseringen van 5 en 10 mg eenmaal daags is onderzocht in verscheidene dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies bij mannelijke en vrouwelijke patiënten met een overactieve blaas.

Toediening van zowel 5 als 10 mg Vesicare liet ten opzichte van placebo statistisch significante verbeteringen zien in de primaire en secundaire eindpunten (zie onderstaande tabel). Het effect van de behandeling kon na 1 week worden waargenomen en stabiliseert over een periode van 12 weken. Een langdurende open-labelstudie heeft aangetoond dat de werkzaamheid behouden bleef gedurende ten minste 12 maanden. Na een behandeling van 12 weken werd ongeveer 50% van de patiënten met incontinentie voor behandeling vrij van incontinentie, en ongeveer 35% van de patiënten bereikte een mictie-frequentie van minder dan 8 micties per dag. Behandeling van de symptomen van overactieve blaas resulteerde tevens

in de verbetering van een aantal aspecten van de “quality of life”, zoals de algemene gezondheidsperceptie, invloed van incontinentie op de kwaliteit van het leven, rolbeperkingen, fysieke beperkingen, sociale beperkingen, emoties, ernst van de symptomen, maatregelen m.b.t. de ernst en de verhouding slaap/energie.

*Resultaten (gecombineerde analyse) van 4 gecontroleerde fase III-studies, 12 weken behandeling*

| | **Placebo** | **Vesicare 5 mg per dag** | **Vesicare 10 mg per dag** | **Tolterodine 2 mg tweemaal daags** |
|---|---|---|---|---|
| **Aantal micties per 24 uur** | | | | |
| Gemiddelde baseline<br>Gemiddelde afname t.o.v. baseline<br>% verschil t.o.v. baseline<br>n<br>p-waarde* | 11,9<br>1,4<br>(12%)<br>1 138 | 12,1<br>2,3<br>(19%)<br>552<br><0,001 | 11,9<br>2,7<br>(23%)<br>1 158<br><0,001 | 12,1<br>1,9<br>(16%)<br>250<br>0,004 |
| **Aantal aandrangepisodes per 24 uur** | | | | |
| Gemiddelde baseline<br>Gemiddelde afname t.o.v. baseline<br>% verschil t.o.v. baseline<br>n<br>p-waarde* | 6,3<br>2,0<br>(32%)<br>1 124 | 5,9<br>2,9<br>(49%)<br>548<br><0,001 | 6,2<br>3,4<br>(55%)<br>1 151<br><0,001 | 5,4<br>2,1<br>(39%)<br>250<br>0,031 |
| **Aantal incontinentie-episodes per 24 uur** | | | | |
| Gemiddelde baseline<br>Gemiddelde afname t.o.v. baseline<br>% verschil t.o.v. baseline<br>n<br>p-waarde* | 2,9<br>1,1<br>(38%)<br>781 | 2,6<br>1,5<br>(58%)<br>314<br><0,001 | 2,9<br>1,8<br>(62%)<br>778<br><0,001 | 2,3<br>1,1<br>(48%)<br>157<br>0,009 |
| **Aantal nycturie-episodes per 24 uur** | | | | |
| Gemiddelde baseline<br>Gemiddelde afname t.o.v. baseline<br>% verschil t.o.v. baseline<br>n<br>p-waarde* | 1,8<br>0,4<br>(22%)<br>1 005 | 2,0<br>0,6<br>(30%)<br>494<br>0,025 | 1,8<br>0,6<br>(33%)<br>1 035<br><0,001 | 1,9<br>0,5<br>(26%)<br>232<br>0,199 |
| **Geplast volume per mictie** | | | | |
| Gemiddelde baseline<br>Gemiddelde afname t.o.v. baseline<br>% verschil t.o.v. baseline<br>n<br>p-waarde* | 166 ml<br>9 ml<br>(5%)<br>1 135 | 146 ml<br>32 ml<br>(21%)<br>552<br><0,001 | 163 ml<br>43 ml<br>(26%)<br>1 156<br><0,001 | 147 ml<br>24 ml<br>(16%)<br>250<br><0,001 |
| **Aantal luiers per 24 uur** | | | | |
| Gemiddelde baseline<br>Gemiddelde afname t.o.v. baseline<br>% verschil t.o.v. baseline<br>n<br>p-waarde* | 3,0<br>0,8<br>(27%)<br>238 | 2,8<br>1,3<br>(46%)<br>236<br><0,001 | 2,7<br>1,3<br>(48%)<br>242<br><0,001 | 2,7<br>1,0<br>(37%)<br>250<br>0,010 |

Noot: In 4 van de pivotale studies werden Vesicare 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werd ook Vesicare 5 mg gebruikt en 1 van de studies omvatte tolterodine 2 mg tweemaal daags. Niet alle waarnemingen en behandelingsgroepen zijn geëvalueerd in elke individuele studie. Daarom kunnen de aantallen patiënten in de tabel verschillen per waarneming en per behandelingsgroep.
* p-waarde voor de vergelijking per paar met placebo.

*Pediatrische patiënten:*

Overactieve blaas

*Kinderen en adolescenten (van 5 jaar en ouder):*
De behandeling met Vesicare suspensie voor oraal gebruik werd onderzocht in twee klinische studies. Een 12 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek (905-CL-076) bij 189 pediatrische patiënten met een overactieve blaas (73 kinderen van 5 tot 11 jaar en 22 adolescenten van 12 tot 17 jaar werden behandeld met solifenacine). Dit werd gevolgd door een 40 weken durend

uitbreidingsonderzoek met open label (905-CL-077) bij 148 pediatrische patiënten (119 kinderen en 29 adolescenten werden behandeld met solifenacine). In beide studies werd de dosis bij de meeste patiënten getitreerd tot het op het gewicht gebaseerde equivalent van 10 mg bij volwassenen.

In studie 905-CL-076 gaf Vesicare suspensie voor oraal gebruik geen statistisch significante verbetering in het primaire eindpunt van het gemiddelde geloosde volume per mictie in vergelijking met placebo in de totale populatie.

Bij kinderen (5 tot 11 jaar) werd een statistisch significant verschil waargenomen voor dit primaire eindpunt.
Geen statistisch significante verbetering werd waargenomen in de secundaire eindpunten van de mictiefrequentie, het aantal incontinentie-episodes per dag en het aantal droge dagen per week. Er werden geen onverwachte of onbekende bijwerkingen gemeld voor het gehele geteste dosisbereik. In de uitbreidingsstudie met open label werden geen onverwachte of onbekende bijwerkingen gemeld. Het veiligheidsprofiel van solifenacine bij pediatrische patiënten tijdens langdurige blootstelling was vergelijkbaar met dat waargenomen bij volwassenen.

Neurogene detrusoroveractiviteit

*Kinderen en adolescenten (van 6 maanden tot 18 jaar):*
Vesicare suspensie voor oraal gebruik werd geëvalueerd in twee 52 weken durende, open-label, baseline-gecontroleerde studies met sequentiële dosistitratie voor de behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar (studies 905-CL-074 en 905-CL-047).
In studie 905-CL-074 kregen in totaal 4 proefpersonen van 6 maanden tot jonger dan 2 jaar en 19 proefpersonen van 2 jaar tot jonger dan 5 jaar een behandeling met Vesicare suspensie voor oraal gebruik, en in studie 905-CL-047 kregen in totaal 76 proefpersonen van 5 jaar tot jonger dan 18 jaar een behandeling met Vesicare suspensie voor oraal gebruik.
In beide studies was het primaire eindpunt de verandering ten opzichte van de baseline in de maximale cystometrische capaciteit (MCC) na 24 weken behandeling met Vesicare suspensie voor oraal gebruik. Kinderen die werden behandeld met Vesicare suspensie voor oraal gebruik hadden een statistisch significante toename in de MCC vergeleken met de baseline na 24 weken behandeling. De omvang van de waargenomen veranderingen in zowel de primaire als de secundaire eindpunten bij kinderen (van 5 jaar tot jonger dan 12 jaar) en bij adolescenten (12 jaar tot jonger dan 18 jaar) was vergelijkbaar.
De resultaten voor het primaire eindpunt in de klinische studies van Vesicare suspensie voor oraal gebruik bij pediatrische patiënten met NDO worden vermeld in onderstaande tabel. De behandeleffecten bleven gedurende 52 weken behouden.
*Verandering vanaf de baseline tot 24 weken voor Vesicare suspensie voor oraal gebruik*

| **Parameter** | **Leeftijd 6 maanden tot jonger dan 5 jaar Gemiddelde (SD; n)** | **Leeftijd 5 jaar tot jonger dan 18 jaar Gemiddelde (SD; n)** |
|---|---|---|
| **Primair eindpunt** | | |
| Maximale cystometrische capaciteit (ml) | | |
| Baseline<br>Week 24<br>Verandering ten opzichte van de baseline | 92,3 (38,2; 21)<br>129,4 (40,2; 21)<br>37,0 (35,9; 21)<br>p = <0,001<br>95% BI: 20,7, 53,4 | 223,7 (132,9; 55)<br>279,1 (126,8; 49)<br>57,2 (107,7; 49)<br>p = <0,001<br>95% BI: 26,3, 88,1 |

Secundaire urodynamische metingen lieten ook in beide leeftijdsgroepen een verbetering vanaf de baseline tot 24 weken zien. Bij proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar nam de blaascompliantie toe (gemiddelde verandering: 5,1 ml/cm$H_2O$; SD: 6,82; 95% BI: 2,0, 8,2), nam het aantal overactieve contracties >15 cm$H_2O$ af (gemiddelde verandering: -7,0; SD: 8,6; 95% BI: -11,0, -3,1) en verbeterde het blaasvolume tot de eerste detrusorcontractie >15 cm$H_2O$, uitgedrukt als % van de verwachte blaascapaciteit (mediaan bij baseline: 38,00%; mediaan bij week 24 99,89%). Bij proefpersonen in de leeftijd van 5 jaar tot jonger dan 18 jaar nam de blaascompliantie toe (gemiddelde verandering: 9,1 ml/cm$H_2O$; SD: 28,6; 95% BI: 1,0, 17,2), nam het aantal overactieve contracties >15 cm$H_2O$ af (gemiddelde verandering: -2,3; SD: 5,1; 95% BI: -3,7, -0,8) en verbeterde het blaasvolume tot de eerste detrusorcontractie >15 cm$H_2O$, uitgedrukt als % van de verwachte blaascapaciteit (mediaan bij baseline: 28,25%; mediaan bij week 24 58,28%).
Aanvullende metingen in het dagboek lieten een verbetering vanaf de baseline tot 24 weken zien in beide leeftijdsgroepen. Bij proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar nam het gemiddelde maximale gekatheteriseerde volume per dag toe (gemiddelde verandering: 40,3 ml; SD: 50,0; 95% BI: 16,2, 64,4), en nam het gemiddelde aantal perioden tussen schone intermitterende katheterisaties met incontinentie-episodes per 24 uur af (gemiddelde verandering: -1,31; SD: 1,35; 95% BI: -1,99, -0,64). Bij proefpersonen in de leeftijd van 5 jaar tot jonger dan 18 jaar nam het gemiddelde maximale gekatheteriseerde volume per dag toe (gemiddelde verandering: 67,45 ml; SD: 88,07; 95% BI: 42,68, 92,22) en nam het gemiddelde aantal incontinentie-episodes per 24 uur af (gemiddelde verandering: -1,60; SD: 2,04; 95% BI: -2,18, -1,03).
De behandeling met Vesicare suspensie voor oraal gebruik bij kinderen en adolescenten werd op alle dosisniveaus goed verdragen. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld vergeleken met het bekende veiligheidsprofiel van solifenacine bij volwassenen.
Er zijn geen klinische studie data beschikbaar voor behandeling van NDO bij kinderen en adolescenten voor een periode langer dan één jaar.
Er is onvoldoende klinische ervaring bij pediatrische patiënten met NDO jonger dan 2 jaar. Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten met NDO jonger dan 6 maanden.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale inname van solifenacine door volwassenen worden maximum solifenacine plasmaconcentraties ($C_{max}$) na 4 tot 12 uur bereikt. De $t_{max}$ is onafhankelijk van de dosis. De $C_{max}$ en oppervlakte onder de curve (AUC) nemen evenredig toe met de dosis tussen 5 en 40 mg. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 90%.
Voedselinname heeft geen effect op de $C_{max}$ en AUC van solifenacine.
Distributie
Het schijnbaar distributievolume van solifenacine na intraveneuze toediening is ongeveer 600 l. Solifenacine wordt in grote mate (ongeveer 98%) gebonden aan plasmaproteïnen; voornamelijk α1-glycoproteïnezuur.
Biotransformatie
Solifenacine wordt in grote mate gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Er zijn echter ook andere metabole routes, die kunnen bijdragen aan het metabolisme van solifenacine. De systemische klaring van solifenacine is ongeveer 9,5 l/uur en de terminale halfwaardetijd is 45 – 68 uur. Na een orale toediening zijn in het plasma, naast solifenacine, één farmacologisch actieve metaboliet (4*R*-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (*N*-glucuronide, *N*-oxide en 4*R*-hydroxy-*N*-oxide van solifenacine) gevonden.
Eliminatie
Na een eenmalige toediening van 10 mg [$^{14}$C-gelabeld] solifenacine werd ongeveer 70% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 23% in de feces over een periode van 26 dagen. In de urine werd ongeveer 11% van de radioactiviteit teruggevonden als onveranderd werkzaam bestanddeel; ongeveer 18% als de *N*-oxide metaboliet, 9% als de 4*R*-hydroxy-*N*-oxide metaboliet en 8% als de 4*R*-hydroxy metaboliet (actieve metaboliet).
Lineariteit/non-lineariteit
In het therapeutisch doseringsgebied is er sprake van lineaire farmacokinetiek.

Andere bijzondere populaties

*Ouderen*
Doseringsaanpassing op basis van leeftijd is niet noodzakelijk. Studies bij oudere patiënten hebben aangetoond dat de blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt in AUC, na toediening van solifenacinesuccinaat (5 mg en 10 mg eenmaal daags) gelijk was bij gezonde oudere (65-80 jaar) en jongere (jonger dan 55 jaar) proefpersonen. De gemiddelde absorptiesnelheid, uitgedrukt als $t_{max}$, was iets langzamer en de halfwaardetijd was ongeveer 20% langer bij de oudere proefpersonen. Deze geringe verschillen werden klinisch niet significant geacht.

*Kinderen en adolescenten (leeftijd van 2 tot 18 jaar):*
De farmacokinetiek van solifenacine na op bij kinderen en adolescenten met een overactieve blaas (van 5 jaar en ouder) en NDO (van 2 tot 18 jaar) waarbij de dosering werd aangepast naar het gewicht, was vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen, na correctie voor lichaamsgewicht, met een iets kortere $t_{max}$ en $t_{1/2}$; deze verschillen werden niet klinisch significant geacht.

*Geslacht*
De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

*Ras*
De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het ras.

*Nierinsufficiëntie*
De AUC en $C_{max}$ van solifenacine bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie was niet significant verschillend van die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de blootstelling aan solifenacine significant groter dan in de controlegroep; $C_{max}$ was ongeveer 30% hoger, AUC meer dan 100% en de terminale halfwaardetijd ($t_{½}$ ) meer dan 60% langer. Een statistisch significant verband werd waargenomen tussen de creatinineklaring en de klaring van solifenacine.

De farmacokinetiek in patiënten die hemodialyse ondergaan is niet onderzocht.

*Leverinsufficiëntie*
Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9) is de $C_{max}$ niet beïnvloed, AUC met 60% toegenomen en $t_{½}$ verdubbeld. De farmacokinetiek van solifenacine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij muizen leidde solifenacine, in klinisch relevante concentraties, bij lacterende muizen tot een dosisafhankelijke postpartum afname van het overlevingspercentage, gewichtsverlies en vertraagde fysieke ontwikkeling van de nakomelingen. Een dosisgerelateerde toename van de mortaliteit zonder voorafgaande klinische symptomen trad op bij juveniele muizen die behandeld werden vanaf dag 10 of 21 na de geboorte met dosissen die een farmacologisch effect bereikten en beide groepen hadden een grotere mortaliteit in vergelijking met volwassen muizen.
Bij juveniele muizen die postnataal behandeld werden vanaf dag 10, was de plasma blootstelling hoger dan bij volwassen muizen, postnataal vanaf dag 21 was de systemische blootstelling vergelijkbaar met volwassen muizen. De klinische implicaties van de verhoogde mortaliteit bij juveniele muizen zijn niet bekend. Studies met konijnen toonden aan dat Vesicare suspensie voor oraal gebruik geen irritatie geeft aan de ogen.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Polacrilinekalium
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Propyleenglycol (E1520)
Simethicone emulsie 30% : bestaande uit simethicone, polyethyleenglycol-sorbitaantristearaat (E436), methylcellulose (E461), polyethyleenglycol-stearaat, glyceriden, xanthaangom (E415), benzoëzuur (E210), sorbinezuur (E200), zwavelzuur (E513) en water.
Carbomeer
Xylitol (E967)
Acesulfaamkalium (E950)
Natuurlijke sinaasappelsmaakstof; bestaande uit sinaasappel essentiële oliën, natuurlijke smaakstoffen, ethanol, propyleenglycol (E1520), gebutyleerd hydroxyanisol (E320) en water.
Natriumhydroxide
Gezuiverd water

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of voedsel gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Nadat de fles voor de eerste keer geopend is, kan de suspensie voor oraal gebruik 28 dagen worden bewaard.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.
Bewaar de spuit voor oraal gebruik onder schone en droge omstandigheden en bescherm tegen zonlicht en hitte.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

150 ml Vesicare suspensie voor oraal gebruik in een amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) fles, met een hoge dichtheid polyethyleen-polyprolyleen dop met een pulp en vinylseal binnenlaag die moeilijk te openen is voor kinderen, verpakt in een kartonnen doos.
Hulpmiddelen voor dosering en toediening zijn verpakt in de doos: 5 ml spuit voor oraal gebruik en indruk-flaconhalsadapter.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

**De spuit voor oraal gebruik die wordt meegeleverd met Vesicare suspensie voor oraal gebruik, moet samen met de adapter worden gebruikt om de juiste dosis af te meten.**

Voorbereiding voor het eerste gebruik van een flacon Vesicare suspensie voor oraal gebruik

1. Was uw handen zorgvuldig.
2. Open de doos en neem de flacon, spuit en adapter eruit.
3. Plaats de flacon op een vlakke ondergrond en verwijder de dop.
4. Druk de adapter stevig in de hals van de flacon.
5. Zorg ervoor dat de bovenzijde van de adapter gelijkloopt aan de bovenzijde van de hals van de flacon.
6. De adapter moet in de hals van de flacon blijven tot het einde van de houdbaarheidsperiode van 28 dagen.
7. Doe de dop weer op de flacon.

Vóór elke orale toediening

1. Was uw handen zorgvuldig.
2. Schud de flacon Vesicare suspensie voor oraal gebruik ten minste 20 maal.
3. Verwijder de dop van de flacon en controleer of de adapter zich in de hals van de flacon bevindt. Breng de punt van de spuit voor oraal gebruik in de centrale opening van de flaconadapter totdat deze stevig vast zit.
4. Keer de flacon en spuit voorzichtig ondersteboven terwijl u ervoor zorgt dat de adapter op zijn plaats blijft.
5. Trek de zuiger van de spuit langzaam terug om de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid uit de omgekeerde flacon op te zuigen.
6. Als u per ongeluk te veel van het geneesmiddel uit de flacon heeft gehaald, gooit u het overschot weg.
7. Zorg ervoor dat er geen luchtbellen in de spuit zitten. Als er een luchtbel verschijnt, drukt u de zuiger opwaarts om een eventuele bel te verwijderen.
8. Verwijder de spuit niet en draai de flacon weer rechtop, waarbij u erop let dat de zuiger niet beweegt. Maak nu voorzichtig de spuit los van de adapter. De adapter moet op zijn plaats blijven.
9. Controleer of de juiste dosis is afgemeten. Plaats de spuit in de mond en duw de zuiger voorzichtig omlaag om het geneesmiddel aan de patiënt toe te dienen.
10. Na de toediening sluit u de flacon af met de dop.
11. Was de spuit met warm water. Laat drogen.

Opmerking: als de patiënt een dosis >5 ml nodig heeft, spoelt u de punt van de spuit af met warm water voordat u deze opnieuw gebruikt.

Reiniging van de spuit voor oraal gebruik
Reinig de spuit voor oraal gebruik na gebruik uitsluitend met warm water.
De spuit voor oraal gebruik kan worden gebruikt gedurende de houdbaarheidsperiode van 28 dagen nadat de flacon voor de eerste keer geopend is (zie rubriek 6.3).

Verwijdering
De flacon, spuit, adapter en al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd. Al het geneesmiddel dat overblijft 28 dagen nadat de flacon voor de eerste keer geopend is, dient te worden weggegooid. Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

# 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE480284

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/08/2015
Datum van laatste verlenging: 19/06/2020

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

April 2024.