

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/1 ml solifenacinesuccinaat overeenkomend met 0,75 mg/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 van 10 ml. De 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 wit tot gebroken wit gekleurde waterige, homogene suspensie met een 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 (OAB) syndroom.

Overactiviteit van de neurogene detrusor

Vesicare suspensie voor oraal gebruik is geïndiceerd voor de behandeling van overactiviteit van de neurogene detrusor 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 nog niet vastgesteld. Daarom dient Vesicare niet te worden gebruikt voor de behandeling van een overactieve blaas bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2.

Overactiviteit van de neurogene detrusor

Pediatrische patiënten (leeftijd van 2 tot 18 jaar):

De aanbevolen dosering Vesicare suspensie voor oraal gebruik wordt bepaald op basis van het gewicht van de patiënt. De behandeling dient gestart te worden met de aanbevolen aanvangsdosering. Daarna mag de dosering verhoogd worden tot de laagst werkzame dosering. De maximale dosering mag niet overschreden worden. Bij langdurige behandeling moeten patiënten periodiek, in ieder geval jaarlijks en vaker indien aangewezen, beoordeeld worden op voortzetting van de behandeling en eventuele aanpassing van de dosering. De doseringen volgens het lichaamsgewicht van de patiënt staan in onderstaande tabel.

Gewicht (kg)	Aanvangsdosering (ml) § ¹	Maximale dosering (ml) § ²
9 t/m 15	2	4
>15 t/m 30	3	5
>30 t/m 45	3	6
>45 t/m 60	4	8
>60	5	10

§ De formulering van Vesicare als suspensie voor oraal gebruik heeft een concentratie van 1 mg/ml.

¹ Equivalent aan steady-state blootstelling na een dagelijkse dosis van 5 mg bij volwassenen.

² Equivalent aan steady-state blootstelling na een dagelijkse dosis van 10 mg bij volwassenen.

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

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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 dosering mag bij hen niet hoger zijn dan eenmaal daags 5 mg (5 ml) (volwassenen) en niet meer dan de aanvangsdosering (kinderen en adolescenten) (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

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 dosering mag bij hen niet hoger zijn dan eenmaal daags 5 mg (5 ml) (volwassenen) en niet meer dan de aanvangsdosering (kinderen en adolescenten) (zie rubriek 5.2).

Sterke remmers van cytochroom P450 3A4

De maximale dosering Vesicare suspensie voor oraal gebruik dient beperkt te worden tot 5 mg (5 ml) (volwassenen) en niet meer dan de aanvangsdosering (kinderen en adolescenten) bij gelijktijdig gebruik van 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. Het dient niet gelijktijdig met eten en/of met ander drinken te worden ingenomen. Inname met eten en/of drinken kan een vrijgifte van solifenacine in de mond veroorzaken waardoor een bittere smaak en een verdoofd gevoel in de mond ontstaan.

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

Bij gebruik voor de behandeling van een overactieve blaas is solifenacine gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie.

Bij gebruik voor de behandeling van een overactieve blaas of overactiviteit van de neurogene detrusor is solifenacine gecontra-indiceerd bij:

- Patiënten met een ernstige gastro-intestinale aandoening (met inbegrip van toxisch megacolon), myasthenia gravis of nauwe kamerhoekglaucoom en bij patiënten met een risico op deze aandoeningen.
- Patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 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 dosering mag voor deze patiënten niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) bij volwassenen of de aanvangsdosering bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score van 7 tot 9) en de dosering mag voor deze patiënten niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) bij volwassenen of de aanvangsdosering bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- die gelijktijdig behandeld worden met een sterke CYP3A4-remmer, zoals ketoconazol, en de dosering mag voor deze patiënten niet hoger zijn dan 5 mg (5 ml) bij volwassenen of de aanvangsdosering bij kinderen en adolescenten (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 bestaande lange-QT-syndroom en hypokaliëmie.

Angio-oedeem met luchtwegobstructie is gemeld bij sommige patiënten op solifenacine. Indien angio-oedeem optreedt, dient de behandeling met solifenacine te worden gestaakt en zal een geschikte behandeling moeten worden ingesteld en/of passende maatregelen moeten worden genomen.

Anafylactische reacties zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die werden behandeld met solifenacine. Bij patiënten die anafylactische reacties ontwikkelen dient het gebruik van solifenacine te worden gestaakt en moet een passende behandeling worden ingesteld en/of maatregelen worden genomen.

Het maximale effect van solifenacine kan op zijn vroegst pas na 4 weken worden vastgesteld.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesuur en propylparahydroxybenzoesuur. Deze stoffen kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat 48,4 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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 0,015 mg benzoëzuur in elke ml, wat overeenkomt met 0,15 mg/10 ml.

Dit geneesmiddel 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 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 therapeutische 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 in therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van uit humane levermicrosomen verkregen CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, of 3A4. Derhalve is het niet aannemelijk dat solifenacine de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze 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 dient de maximale dosering solifenacine beperkt te worden tot 5 mg (5 ml) bij volwassenen of de aanvangsdosering 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.

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

Effect van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Orale contraceptiva

Inname van solifenacine toonde geen farmacokinetische interactie van solifenacine op gecombineerde orale contraceptiva (ethinyl-oestradiol en levonorgestrel).

Warfarine

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

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 de behandeling met solifenacine. Dierproeven laten geen directe schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de excretie van solifenacine in de moedermelk. In muizen werden solifenacine en/of haar metabolieten in de melk uitgescheiden en veroorzaakten deze een dosisafhankelijke groeistoornis bij pasgeboren muizen (zie rubriek 5.3). Daarom dient gebruik van solifenacine tijdens de periode van borstvoeding te worden vermeden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens bekend over de effecten van solifenacine op de vruchtbaarheid. Bij dieren werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

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

Omdat solifenacine, net als andere anticholinergica, wazig zien, en soms slaperigheid en vermoeidheid (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen) kan veroorzaken, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tengevolge van de farmacologische werking van solifenacine, kan solifenacine anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (in het algemeen) lichte of matige ernst. De frequentie van anticholinerge bijwerkingen is gerelateerd aan de dosis.

De meest gerapporteerde bijwerking van solifenacine was een droge mond. Dit kwam voor bij 11% van de patiënten behandeld met 5 mg per dag, 22% van de patiënten behandeld met 10 mg per dag en in 4% van de 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. In het algemeen was de therapietrouw erg hoog (ongeveer 99%) en ongeveer 90% van de patiënten behandeld met solifenacine voltooidde de volledige behandelingsperiode van 12 weken.

Overzicht van 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 Cystitis			
Immuunsysteem-aandoeningen						Anafylactische reactie *
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						Verminderde eetlust* Hyperkaliëmie*
Psychische stoornissen					Hallucinaties* Verwarde toestand*	Delirium*
Zenuwstelselaandoeningen			Slaperigheid Dysgeusie	Duizeligheid* Hoofdpijn*		
Oogaandoeningen		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
Hartaandoeningen						Torsades de pointes* Elektrocardiogram QT verlengd* Atriumfibrillatie* Palpaties* Tachycardie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Droge neusslijmvliezen			Dysfonie*
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Constipatie Misselijkheid Dyspepsie Buikpijn	Gastrooesofageale reflux Droge keel	Colon-obstructie Fecale impactie Braken*		Ileus* Abdominale klachten*
Lever- en galaandoeningen						Leveraandoening* Abnormale resultaten leverfunctie test*

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)
Huid en onderhuid-aandoeningen			Droge huid	Pruritus* Huid-uitslag*	Erythema multiforme* Urticaria* Angio-oedeem*	Exfoliatieve dermatitis*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						Spier-zwakte*
Nier- en urineweg-aandoeningen			Moeilijkheden met mictie	Urine-retentie		Nierfalen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid Perifeer oedeem			

*Waargenomen tijdens post-marketing ervaring.

Pediatrische patiënten

Solifenacine suspensie voor oraal gebruik is in twee open-label studies bij 95 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot jonger dan 18 jaar met overactiviteit van de neurogene detrusor beoordeeld op veiligheid. Bekende bijwerkingen die bij pediatrische patiënten met overactiviteit van de neurogene detrusor werden waargenomen, zijn: constipatie, droge mond, buikpijn, slaperigheid, urineweginfectie, positieve bacterietest en QT verlengd. De incidentie van constipatie bij patiënten die behandeld werden met solifenacine suspensie voor oraal gebruik, was hoger in de groep met maximale dosering dan in de groep met aanvangsdosering.

Bij de pediatrische patiënten met overactiviteit van de neurogene detrusor werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting van deelname aan het onderzoek was QT-verlenging.

Over het algemeen is het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 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 braken mag niet worden opgewekt.

Zoals bij 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 benzodiazepinen.
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing.
- Tachycardie: behandelen met β -blokkers.
- Urineretentie: behandelen door middel van catheterisatie.
- 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 (namelijk hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en relevante reeds bestaande hartziekten (namelijk myocard-ischemie, aritmie en congestief hartfalen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische middelen, geneesmiddelen voor urine frequentie en incontinentie, ATC-code: G04BD08

Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasymphatische cholinerge zenuwen. Acetylcholine veroorzaakt samentrekking van het gladde spierweefsel van de detrusor via muscarinereceptoren, voornamelijk van het M_3 subtype. *In vitro* en *in vivo* farmacologische experimenten wijzen erop dat solifenacine een competitieve remmer van de muscarine M_3 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 onder mannelijke en vrouwelijke patiënten met symptomen van een overactieve blaas.

Zoals getoond in de tabel, liet toediening van zowel 5 als 10 mg Vesicare een statistisch significante verbetering zien van de primaire en secundaire eindpunten ten opzichte van placebo. Het effect van de behandeling werd binnen 1 week waargenomen en stabiliseert over een periode van 12 weken. Een langdurende open label studie heeft aangetoond dat de werkzaamheid behouden bleef gedurende tenminste 12 maanden. Na 12 weken behandeling was ongeveer 50% van de patiënten met incontinentie voor behandeling vrij van incontinentie, en daarbij bereikte 35% van de patiënten een mictiefrequentie van minder dan 8 micties per dag. Behandeling van de symptomen van overactieve blaas resulteerde tevens in een verbetering van een aantal aspecten van de kwaliteit van leven, zoals de algemene gezondheidsperceptie, invloed van incontinentie op de kwaliteit van het leven, rollen

beperkingen, fysieke beperkingen, sociale beperkingen, emoties, ernst van de symptomen, maatregelen m.b.t. de ernst en de verhouding slaap/energie.

Resultaten (gepoolde gegevens) van 4 gecontroleerde Fase III studies, met een behandelingsduur van 12 weken

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

Noot: In 4 van de belangrijkste studies werden Vesicare 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werd tevens Vesicare 5 mg gebruikt en in één studie 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 paarsgewijze vergelijking met placebo.

Pediatrie patiënten:

Overactieve blaas

Kinderen en adolescenten (leeftijd van 5 jaar en ouder):

Behandeling met Vesicare suspensie voor oraal gebruik was bestudeerd in twee klinische studies. Een 12 weken dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studie (905-CL-076) werd uitgevoerd met 189 pediatrie patiënten met OAB (73 kinderen met de leeftijd van 5 tot 11 jaar en 22 adolescenten met de leeftijd van 12 tot 17 jaar werden behandeld met solifenacine). Dit werd

gevolgd door een 40 weken lange termijn open-label extensie studie (905-CL-077) met 148 pediatrische patiënten (119 kinderen en 29 adolescenten werden behandeld met solifenacine). In beide studies, werd de meerderheid van de patiënten omhoog getitreerd aan de op het gewicht gebaseerde equivalent van 10 mg bij volwassenen.

In studie 905-CL-076 werd bij Vesicare suspensie voor oraal gebruik in de totale populatie geen statistisch significante verbetering waargenomen voor het primaire eindpunt van het gemiddeld geplast volume per mictie in vergelijking met placebo.

Bij kinderen (met de leeftijd 5 tot 11 jaar) werd een statistisch significante verbetering waargenomen voor dit primaire eindpunt. Voor de secundaire eindpunten van mictiefrequentie, aantal incontinentie episodes per dag en aantal droge dagen per week werd geen statistisch significante verbetering waargenomen. Er werden geen onverwachte of niet geregistreerde bijwerkingen gerapporteerd voor alle onderzochte doseringen.

In de open-label extensie studie werden er geen onverwachte of niet-geregistreerde bijwerkingen gerapporteerd. Het veiligheidsprofiel van solifenacine bij pediatrische patiënten tijdens langdurige blootstelling was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel zoals waargenomen bij volwassenen.

Overactiviteit van de neurogene detrusor

Kinderen en adolescenten (leeftijd 6 maanden tot jonger dan 18 jaar):

Vesicare suspensie voor oraal gebruik werd beoordeeld in twee open-label baselinegecontroleerde studies van 52 weken met sequentiële dosistitraties voor de behandeling van overactiviteit van de neurogene detrusor (NDO) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar (onderzoeken 905-CL-074 en 905-CL-047).

In studie 905-CL-074 werden in totaal 4 proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 2 jaar en 19 proefpersonen in de leeftijd van 2 tot jonger dan 5 jaar behandeld met Vesicare suspensie voor oraal gebruik, terwijl in studie 905-CL-047 in totaal 76 proefpersonen in de leeftijd van 5 tot jonger dan 18 jaar behandeld werden met Vesicare suspensie voor oraal gebruik.

In beide studies was het primaire eindpunt de verandering ten opzichte van de baseline van 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 stijging van de MCC vergeleken met baseline na 24 weken behandeling. De omvang van de waargenomen veranderingen in zowel de primaire als de secundaire eindpunten bij kinderen (in de leeftijd van 5 tot jonger dan 12 jaar) en bij adolescenten (in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar) was vergelijkbaar.

De resultaten van het primaire eindpunt in de klinische studies met Vesicare suspensie voor oraal gebruik bij pediatrische patiënten met overactiviteit van de neurogene detrusor staan vermeld in onderstaande tabel. De behandel-effecten hielden gedurende 52 weken aan.

Verandering van baseline tot 24 weken voor Vesicare suspensie voor oraal gebruik

Parameter	In de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar Gemiddeld (SD, n)	In de leeftijd van 5 tot jonger dan 18 jaar Gemiddeld (SD, n)
Primair eindpunt		
Maximale cystometrische capaciteit (ml)		
Baseline	92,3 (38,2; 21)	223,7 (132,9; 55)
Week 24	129,4 (40,2; 21)	279,1 (126,8; 49)
Verandering t.o.v. baseline	37,0 (35,9; 21)	57,2 (107,7; 49)

Parameter	In de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar Gemiddeld (SD, n)	In de leeftijd van 5 tot jonger dan 18 jaar Gemiddeld (SD, n)
	p = <0,001 95%-BI: 20,7; 53,4	p = <0,001 95%-BI: 26,3; 88,1

Ook in secundaire urodynamische metingen was in beide leeftijdsgroepen een verbetering van baseline tot 24 weken te zien. Bij proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar steeg de blaascompliantie (gemiddelde verandering: 5,1 ml/cmH₂O; SD: 6,82; 95%-BI: 2,0; 8,2), daalde het aantal overactieve samentrekkingen >15 cmH₂O (gemiddelde verandering: -7,0; SD: 8,6; 95%-BI: -11,0; -3,1) en verbeterde het blaasvolume tot eerste samentrekking van de detrusor >15 cmH₂O, uitgedrukt als % van de verwachte blaascapaciteit (mediaan op baseline: 38,00%; mediaan in week 24 99,89%). Bij proefpersonen in de leeftijd van 5 tot jonger dan 18 jaar steeg de blaascompliantie (gemiddelde verandering: 9,1 ml/cmH₂O; SD: 28,6; 95%-BI: 1,0; 17,2), daalde het aantal overactieve samentrekkingen >15 cmH₂O (gemiddelde verandering: -2,3; SD: 5,1; 95%-BI: -3,7; -0,8) en verbeterde het blaasvolume tot eerste samentrekking van de detrusor >15 cmH₂O, uitgedrukt als % van de verwachte blaascapaciteit (mediaan op baseline: 28,25%; mediaan in week 24 58,28%).

In aanvullende metingen met behulp van dagboeken was in beide leeftijdsgroepen een verbetering van baseline tot 24 weken te zien. Bij proefpersonen in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar steeg het gemiddelde maximale gekatheteriseerde volume per dag (gemiddelde verandering: 40,3 ml; SD: 50,0; 95%-BI: 16,2; 64,4) en daalde het gemiddelde aantal periodes tussen schone intermitterende katheterisatie en incontinentie-episodes per 24 uur (gemiddelde verandering: -1,31; SD: 1,35; 95%-BI: -1,99; -0,64). Bij proefpersonen in de leeftijd van 5 tot jonger dan 18 jaar steeg het gemiddelde maximale gekatheteriseerde volume per dag (gemiddelde verandering: 67,45 ml; SD: 88,07; 95%-BI: 42,68; 92,22) en daalde het gemiddelde aantal incontinentie-episodes per 24 uur (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 met alle doseringssterktes goed verdragen. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geconstateerd ten opzichte van het bekende veiligheidsprofiel van solifenacine bij volwassenen.

Er zijn geen klinische gegevens over behandelingen van overactiviteit van de neurogene detrusor bij kinderen en adolescenten die langer dan een jaar duurden.

Er is onvoldoende klinische ervaring bij pediatrie patiënten met overactiviteit van de neurogene detrusor jonger dan 2 jaar. Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij pediatrie patiënten met overactiviteit van de neurogene detrusor jonger dan 6 maanden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale inname van solifenacine door volwassenen worden maximum plasmaconcentraties (C_{max}) solifenacine 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 de AUC van solifenacine.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van solifenacine na intraveneuze toediening is ongeveer 600 l. Solifenacine wordt in sterke mate (ongeveer 98%) gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk α_1 -glycoproteïnezuur.

Biotransformatie

Solifenacine wordt in hoge 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 orale toediening zijn in het plasma, naast solifenacine, één actieve metaboliet (4R-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (*N*-glucuronide, *N*-oxide en 4R-hydroxy-*N*-oxide van solifenacine) gevonden.

Eliminatie

Na eenmalige toediening van 10 mg ¹⁴C-gelabeld solifenacine werd ongeveer 70% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 23% in de feces, gedurende 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 4R-hydroxy-*N*-oxide metaboliet en 8% als de 4R-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 in oudere patiënten hebben aangetoond dat de blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt in AUC na toediening van solifenacine succinaat (5 mg en 10 mg eenmaal daags) gelijk was in 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 bij kinderen en adolescenten met OAB (in de leeftijd van 5 jaar en ouder) en overactiviteit van de neurogene detrusor (in de leeftijd van 2 tot 18 jaar) waarbij de dosering werd aangepast naar gewicht was vergelijkbaar aan die bij volwassenen na correctie voor het lichaamsgewicht, met een iets kortere t_{max} en $t_{1/2}$; deze verschillen werden als niet klinisch significant beschouwd.

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 vrijwilligers.

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% hoger en de $t_{1/2}$ meer dan 60% langer. Een statistisch significant verband werd waargenomen tussen de creatinineklaring en de klaring van solifenacine.

De farmacokinetiek bij 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, de AUC met 60% toegenomen en $t_{1/2}$ verdubbeld. De farmacokinetiek van solifenacine in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, vruchtbaarheid, ontwikkeling van het embryo/de foetus, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In de studie naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij muizen leidde behandeling met solifenacine in klinisch relevante concentraties, bij lacterende muizen tot een dosisafhankelijke postpartumafname van het overlevingspercentage, lager gewicht van de jongen en vertraagde fysieke ontwikkeling. Dosisgerelateerde verhoogde mortaliteit zonder voorafgaande klinische symptomen kwam voor bij juveniele muizen die vanaf dag 10 of 21 na geboorte werden behandeld met doseringen die een farmacologisch effect bereikten. Beide groepen hadden een hogere mortaliteit in vergelijking met volwassen muizen. In juveniele muizen die postnataal vanaf dag 10 werden behandeld, was de plasma blootstelling hoger dan bij volwassen muizen; vanaf postnataal dag 21 was de systemische blootstelling vergelijkbaar met die van 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 worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Nadat de flacon 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 oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaar de spuit voor oraal gebruik onder schone en droge condities 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 is in amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) flacon, met een hoge dichtheid polyethyleen-polypropyleen 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 luchtbelletjes 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 Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

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

RVG 116539

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2015

Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5; 14 september 2023