

# 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Везикер 1 mg/ml перорална суспензия  
Vesicare 1 mg/ml oral suspension

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Везикер перорална суспензия съдържа 1 mg/ml солифенацинов сукцинат (solifenacin succinate), еквивалентен на 0,75 mg/ml солифенацин (solifenacin).

## Помощни вещества с известно действие:

Бензоена киселина (E210) 0,015 mg/ml

Метил парахидроксибензоат (E218) 1,6 mg/ml

Пропилен гликол (E1520) 20 mg/ml

Пропил парахидроксибензоат (E216) 0,2 mg/ml

Това лекарство съдържа 48,4 mg алкохол (етанол) за максимална доза от 10 ml. Етанолът се съдържа в естествения портокалов аромат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла до почти бяла водна, хомогенна суспензия с аромат на портокал.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1 Терапевтични показания

### Свърхактивен пикочен мехур при възрастни

Везикер перорална суспензия е показан за симптоматично лечение на спешна инконтиненция (оплакване за неволно изпускане на урина заедно с или веднага след усещането за неотложност) и/или повишена честота на уриниране и неудържими позиви за уриниране, които може да се наблюдават при пациенти със свърхактивен пикочен мехур (СПМ).

### Неврогенна свърхактивност на детрузора

Везикер перорална суспензия е показан за лечение на неврогенна свърхактивност на детрузора (NDO) при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Свърхактивен пикочен мехур

Възрастни, включително в старческа възраст:

Препоръчителната доза е 5 mg (5 ml) солифенацинов сукцинат веднъж дневно. При необходимост дозата може да бъде повишена до 10 mg (10 ml) солифенацинов сукцинат веднъж дневно.

Педиатрична популация:

Ефикасността на Везикер при деца и юноши със свърхактивен пикочен мехур не е установена. Поради това, Везикер не трябва да бъде използван за лечение на свърхактивен пикочен мехур.

|                                                |                  |
|------------------------------------------------|------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>     |                  |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                  |
| Към Рег. №                                     | 20150345         |
| Разрешение №                                   | 63582 02-10-2023 |
| BG/MA/MP -                                     | /                |
| Одобрение №                                    | /                |



при деца и юноши под 18 годишна възраст. Наличните данни към момента са описани в точки 5.1 и 5.2.

### Неврогенна свръхактивност на детрузора

Педиатрична популация (на възраст от 2 до 18 години):

Препоръчителната доза Везикер перорална суспензия се определя въз основа на теглото на пациента. Лечението трябва да бъде иницирано с препоръчителната начална доза.

Впоследствие дозата може да бъде повишена до най-ниската ефективна доза. Максималната доза не трябва да бъде надвишавана. По време на дългосрочна терапия, пациентите трябва да бъдат периодично оценявани за продължаване на лечението и евентуално коригиране на дозата, поне веднъж годишно или по-често, ако е необходимо. Дозите според телесното тегло на пациента са посочени в таблицата по-долу.

| Диапазон на теглото (kg) | Начална доза (ml) § <sup>1</sup> | Максимална доза (ml) § <sup>2</sup> |
|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 9 до 15                  | 2                                | 4                                   |
| >15 до 30                | 3                                | 5                                   |
| >30 до 45                | 3                                | 6                                   |
| >45 до 60                | 4                                | 8                                   |
| >60                      | 5                                | 10                                  |

§ Лекарствената форма на пероралната суспензия Везикер е с концентрация 1 mg/ml.

<sup>1</sup> Еквивалентно на експозиция при стационарно състояние след 5 mg дневна доза при възрастни.

<sup>2</sup> Еквивалентно на експозиция при стационарно състояние след 10 mg дневна доза при възрастни.

Везикер перорална суспензия трябва да се приема веднъж дневно през устата.

Везикер перорална суспензия не трябва да се използва при деца на възраст под 2 години.

### Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min) не се налага корекция на дозата. Пациентите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекуват внимателно и да не получават повече от 5 mg (5 ml) веднъж дневно (възрастни) и не повече от началната доза (деца и юноши) (вж. точка 5.2).

### Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. Пациентите с умерено чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh 7 до 9) трябва да се лекуват внимателно и да получават не повече от 5 mg (5 ml) веднъж дневно (възрастни) и не повече от началната доза (деца и юноши) (вж. точка 5.2).

### Мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

Максималната доза Везикер перорална суспензия трябва да се ограничи до 5 mg (5 ml) (възрастни) и не повече от началната доза (деца и юноши), когато лечението се провежда едновременно с кетоконазол или терапевтични дози от други мощни инхибитори на CYP3A4, например ритонавир, нелфинавир, итракозанол (вж. точка 4.5).

### Начин на приложение

Везикер перорална суспензия трябва да се приема перорално последвана от чаша вода. Не трябва да се поглъща едновременно с храна и/или други напитки. Поглъщането заедно с храна и/или напитки може да причини освобождаването на солифенацин в устата, в резултат на което се получава горчив вкус и усещане за изтръпване в устата.

Използвайте спринцовка и адаптор, предоставени с Везикер перорална суспензия, за да се измери точната доза (вж. точка 6.6).



### 4.3 Противопоказания

Когато се използва за лечение на свръхактивен пикочен мехур, солифенацин е противопоказан при пациенти със задръжка на урина.

Когато се използва за лечение на свръхактивен пикочен мехур или неврогенна свръхактивност на детрузора, солифенацин е противопоказан при:

- Пациенти с тежко стомашно-чревно състояние (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тесноъгълна глаукома и при пациенти, които са рискови за тези състояния.
- Пациенти, свръхчувствителни към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти на хемодиализа (вж. точка 5.2).
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено чернодробно увреждане и които са на лечение с мощен инхибитор на CYP3A4 като кетоназол (вж. точка 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди лечението със солифенацин трябва да се оцени наличието на други причини за често уриниране (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). Ако има инфекция на пикочните пътища, трябва да се започне подходящо антибактериално лечение.

Солифенацин трябва да се използва внимателно при пациенти с:

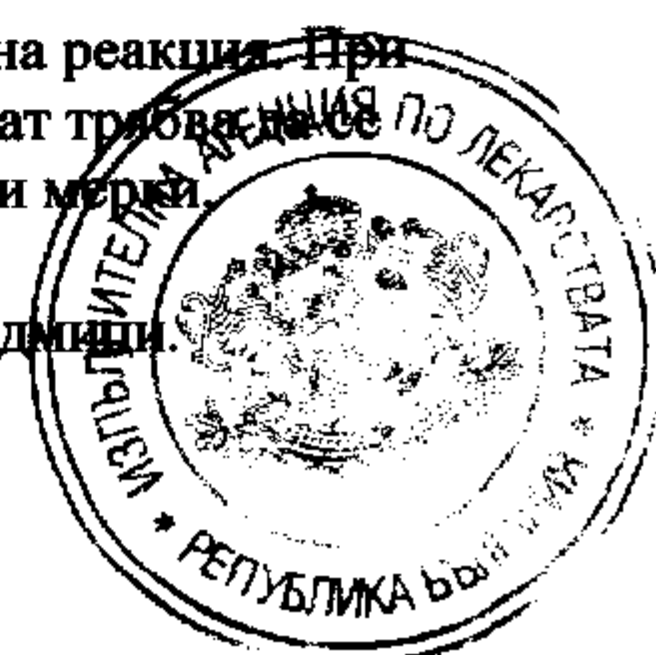
- клинично значима обструкция на изпразването на пикочния мехур при липса на чиста междинна катетаризация поради риска за задръжка на урина;
- стомашно-чревни обструктивни нарушения;
- риск от намален мотилитет на стомашно-чревния тракт;
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min) и дозите при тези пациенти не трябва да надвишават 5 mg (5 ml) при възрастни или началната доза при деца и юноши (вж. точки 4.2 и 5.2);
- умерено чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh 7 до 9) и дозите при тези пациенти не трябва да надвишават 5 mg (5 ml) при възрастни или началната доза при деца и юноши (вж. точки 4.2 и 5.2);
- едновременна употреба на мощен CYP3A4 инхибитор, например кетоназол и дозите при тези пациенти не трябва да надвишават 5 mg (5 ml) при възрастни или началната доза при деца и юноши (вж. точки 4.2 и 5.2);
- хиатална херния/гастроэзофагеален рефлукс и/или такива, които приемат едновременно лекарствени продукти (като бифосфонати), които могат да предизвикат или обострят езофагит;
- автономна невропатия.

Наблюдавани са удължаване на QT интервала и *Torsades de pointes* при пациенти с рискови фактори, като предходен синдром на удължен QT и хипокалиемия.

При някои пациенти на солифенацин се съобщава за ангиоедем с обструкция на дихателните пътища. Ако се развие ангиоедем, приема на солифенацинов сукцинат трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение и/или да се приложат подходящи мерки.

При някои пациенти, лекувани със солифенацин се съобщава за анафилактична реакция. При пациенти, развили анафилактична реакция, приема на солифенацинов сукцинат трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение и/или да се приложат подходящи мерки.

Максималният ефект на солифенацин може да се установи най-рано след 4 седмици.



Везикер перорална суспензия съдържа метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат. Това може да причини алергични реакции (възможно късни).

Везикер перорална суспензия съдържа 48,4 mg алкохол (етанол) за максимална доза от 10 ml. Количеството етанол в 10 ml Везикер перорална суспензия е еквивалентно на 1 ml бира (4% т/о) или по-малко от 1 ml вино (10% т/о). Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

Везикер перорална суспензия съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, което означава, че по същество е „без съдържание на натрий“.

Везикер перорална суспензия съдържа 0,015 mg бензоена киселина във всеки ml, еквивалентна на 0,15 mg/10 ml.

Везикер перорална суспензия съдържа 20 mg пропилен гликол във всеки ml, еквивалентен на 200 mg/10 ml.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### **Фармакологични взаимодействия**

Едновременното приложение с други лекарствени продукти с антихолинергични свойства може да доведе до по-силно изразени терапевтични ефекти и нежелани реакции. Трябва да се остави интервал от най-малко една седмица след спиране на лечението със солифенацин, преди да се започне друго антихолинергично лечение. Терапевтичният ефект на солифенацин може да се понижи от едновременно приложение с агонисти на холинергичните рецептори. Солифенацин може да намали ефекта на лекарствените продукти, които стимулират мотилитета на стомашно-чревния тракт, например метоклопрамид и цисаприд.

##### **Фармакокинетични взаимодействия**

Изпитванията *in vitro* са показали, че в терапевтични концентрации солифенацин не инхибира CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4, получени от човешки чернодробни микрозоми. Поради това е малко вероятно солифенацин да промени клирънса на лекарства, метаболизиращи от тези CYP ензими.

##### **Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на солифенацин**

Солифенацин се метаболизира от CYP3A4. Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg/дневно), мощен инхибитор на CYP3A4, води до двукратно повишаване на AUC на солифенацин, докато кетоконазол в доза 400 mg/ден води до трикратно повишаване на AUC на солифенацин. Поради това, максималната доза солифенацин трябва да се ограничи до 5 mg (5 ml) при възрастни или началната доза при деца и юноши, когато лечението се провежда едновременно с кетоконазол или терапевтични дози от други мощни инхибитори на CYP3A4 (например ритонавир, нелфинавир, итракозанол) (вж. точка 4.2).

Едновременното лечение със солифенацин и мощен инхибитор на CYP3A4 е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено чернодробно увреждане.

Ефектите на ензимна индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и неговите метаболити, както и ефекта на CYP3A4 субстратите с по-висок афинитет върху експозицията на солифенацин не са били проучвани. Тъй като солифенацин се метаболизира от CYP3A4, са възможни фармакокинетични взаимодействия с други CYP3A4 субстрати с по-висок афинитет (като верапамил, дилтиазем) и CYP3A4 индуктори (като рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

##### **Ефект на солифенацин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти**

###### **Перорални контрацептиви**

Приемът на солифенацин не показва фармакокинетично взаимодействие на солифенацин с комбинирани перорални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел).

###### **Варфарин**



Приемът на солифенацин не променя фармакокинетиката на *R*-варфарин или *S*-варфарин, или техният ефект върху протромбиновото време.

#### Дигоксин

Приемът на солифенацин не оказва влияние върху фармакокинетиката на дигоксин.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват клинични данни за жени, които забременяват докато се лекуват със солифенацин. Проучванията с животни не показват пряко вредно въздействие върху фертилитета, ембрионалното / феталното развитие или раждането (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Трябва да се изписва с повишено внимание на бременни жени.

#### Кърмене

Няма данни за екскрецията на солифенацин в кърмата при хора. При мишки солифенацин и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата, като предизвикват дозо-зависимо забавяне в неонаталното развитие на мишките (вж. точка 5.3). Поради това употребата на солифенацин трябва да се избягва в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Няма налични клинични данни за ефекти на солифенацин върху фертилитета. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при животни.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тъй като солифенацин, както и другите антихолинергични, може да предизвика замъглено зрение, и по-рядко сънливост и умора (вж. Точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции), способността да се шофира и работи с машини може да бъде негативно повлияна.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Поради фармакологичния ефект на солифенацин, солифенацин може да предизвика антихолинергични нежелани лекарствени реакции с (по принцип) лека до умерена тежест. Честотата на антихолинергичните нежелани лекарствени реакции е дозо зависима. Най-често съобщаваната нежелана реакция при солифенацин е сухота в устата. Наблюдава се при 11% от пациентите лекувани с 5 mg веднъж дневно, при 22% от пациентите лекувани с 10 mg веднъж дневно и при 4% от лекуваните с плацебо пациенти. Тежестта на сухотата в устата като цяло е лека и само понякога води до прекратяване на лечението. Като цяло процентът на съблюдаване на предписаното лечение е много висок (приблизително 99%), а приблизително 90% от пациентите, лекувани със солифенацин завършват пълния период от 12 седмично лечение в изпитването.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

| MedDRA системно-органични класове | Много чести<br>≥1/10 | Чести<br>≥1/100,<br><1/10 | Нечести<br>≥1/100, <1/10               | Редки<br>≥1/10000,<br><1/1000 | Много редки<br><1/10 000 | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации             |                      |                           | Инфекция на пикочните пътища<br>Цистит |                               |                          |                                                                            |



| MedDRA системно-органични класове              | Много чести<br>≥1/10 | Чести<br>≥1/100,<br><1/10                      | Нечести<br>≥1/100, <1/10                              | Редки<br>≥1/10000,<br><1/1000                                  | Много редки<br><1/10 000                        | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)                              |
|------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на имунната система                  |                      |                                                |                                                       |                                                                |                                                 | Анафилактична реакция*                                                                                  |
| Нарушения на метаболизма и храненето           |                      |                                                |                                                       |                                                                |                                                 | Намален апетит*<br>Хиперкалиемиа*                                                                       |
| Психични нарушения                             |                      |                                                |                                                       |                                                                | Халюцинации*<br>Състояние на обърканост*        | Делириум*                                                                                               |
| Нарушения на нервната система                  |                      |                                                | Сомнолентност<br>Дизгеузия                            | Замаяност*,<br>Главоболие*                                     |                                                 |                                                                                                         |
| Нарушения на очите                             |                      | Замъглено зрение                               | Сухота в очите                                        |                                                                |                                                 | Глаукома*                                                                                               |
| Сърдечни нарушения                             |                      |                                                |                                                       |                                                                |                                                 | <i>Torsades de pointes</i> *<br>Удължен QT на ЕКГ*<br>Предсърдно мъждене*<br>Палпитации*<br>Тахикардия* |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |                      |                                                | Сухота в носа                                         |                                                                |                                                 | Дисфония*                                                                                               |
| Стомашно-чревни нарушения                      | Сухота в устата      | Запек<br>Гадене<br>Диспепсия<br>Болка в корема | Гастроезофагялна рефлуксна болест<br>Сухота в гърлото | Запушване на дебелото черво<br>Фекално задръстване, повръщане* |                                                 | Илеус*<br>Абдоминален дискомфорт*                                                                       |
| Хепатобилиарни нарушения                       |                      |                                                |                                                       |                                                                |                                                 | Чернодробно нарушение*<br>Отклонения във функционалните чернодробни изследвания*                        |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         |                      |                                                | Сухота на кожата                                      | Сърбеж*, обрив*,                                               | Еритема мултиформе*,<br>Уртикария*<br>Ангиедем* | Екзематозен дерматит*                                                                                   |



| MedDRA системно-органни класове                                 | Много чести<br>≥1/10 | Чести<br>≥1/100, <1/10 | Нечести<br>≥1/100, <1/10 | Редки<br>≥1/10000, <1/1000 | Много редки<br><1/10 000 | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |                      |                        |                          |                            |                          | Мускулна слабост*                                                          |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       |                      |                        | Затруднено уриниране     | Ретенция на урина          |                          | Бъбречно увреждане*                                                        |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                |                      |                        | Умора<br>Периферен оток  |                            |                          |                                                                            |

\*пост-маркетингово наблюдение.

#### Педиатрична популация

Солифенацин перорална суспензия е била оценявана за безопасност при 95 педиатрични пациенти на възраст от 2 години до по-малко от 18 години с неврогенна свръхактивност на детрузора, в две отворени изпитвания. Чести нежелани реакции, наблюдавани при педиатричната популация с неврогенна свръхактивност на детрузора включват: констипация, сухота в устата, болка в корема, сомнолентнос, инфекция на пикочните пътища, положително изследване за бактерии и удължаване на QT. Честотата на възникване на констипация при пациенти, лекувани със солифенацин перорална суспензия е била по-висока при групата на максимална доза в сравнение с групата на начална доза.

При педиатричните пациенти с неврогенна свръхактивност на детрузора, не са съобщавани тежки нежелани реакции. Най-честата нежелана реакция, водеща до прекъсване на проучването е била удължаване на QT.

Като цяло профилът на безопасност при деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни.

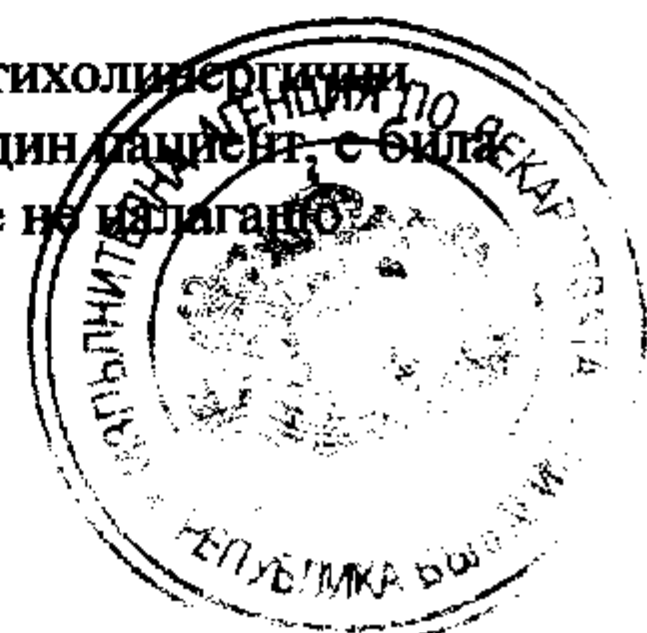
#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата: ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### 4.9 Предозиране

#### Симптоми

Предозирането на солифенацин може потенциално да доведе до тежки антихолинестергични реакции. Най-високата доза солифенацин, приложена по невнимание на един пациент, е била 280 mg за период от 5 часа, и е довела до промяна в психичното състояние не излагане, хоспитализация.



### Лечение

В случай на предозиране със солифенадин пациентът трябва да бъде лекуван с активен въглен. Стомашната промивка е полезна, ако се направи до 1 час след приема, но не трябва да се предизвиква повръщане.

Както и при другите антихолинергични, симптомите могат да бъдат лекувани по следния начин:

- тежки централни антихолинергични ефекти като халюцинации или изразена възбуда: лечение с физостигмин или карбахол;
- гърчове или изразена възбуда: лечение с бензодиазепини;
- дихателна недостатъчност: лечение с изкуствено дишане;
- тахикардия: лечение с бета-блокери;
- задръжка на урина: лечение с катетеризация;
- мидриаза: лечение с пилокарпин капки за очи и/или поставяне на пациента в тъмна стая.

Както и при останалите антиму斯卡ринови средства, в случай на предозиране трябва да се обърне специално внимание на пациенти с известен риск от удължаване на QT интервала (например хипокалиемия, брадикардия и едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала) и със съпътстващи сърдечни заболявания (например исхемия на миокарда, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, лекарства за често уриниране и инконтиненция, АТС код: G04B D08.

### Механизъм на действие

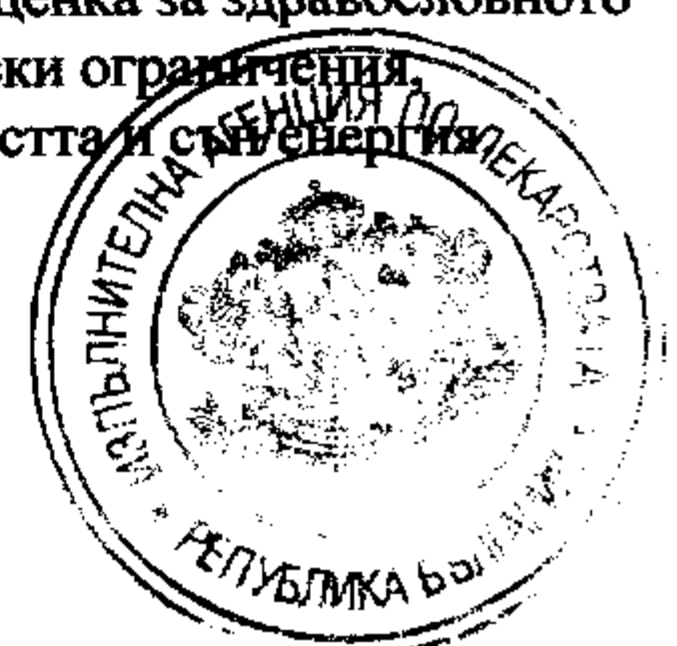
Солифенадин е конкурентен, специфичен антагонист на холинергичните рецептори. Пикочният мехур се инервира от парасимпатиковите холинергични нерви. Ацетилхолинът контрахира гладката мускулатура на детрузора чрез мускариновите рецептори, преимуществено от M<sub>3</sub> подтип. Фармакологичните изпитвания *in vitro* и *in vivo* показват, че солифенадин е конкурентен инхибитор на мускариновия рецептор подтип M<sub>3</sub>. В допълнение, солифенадин се показва като специфичен антагонист на мускариновите рецептори, като показва нисък или липсващ афинитет по отношение на различни други рецептори и йонни канали, които са били изследвани.

### Фармакодинамични ефекти

#### Възрастни:

Лечението с Везикер в дози от 5 mg и 10 mg дневно е проучено в няколко двойно слепи, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания при мъже и жени със свръхактивен пикочен мехур.

Както е показано на таблицата по-долу, и двете дози - 5 mg и 10 mg Везикер дават статистически значимо подобрене в първичните и вторични крайни точки в сравнение с плацебо. Ефикасност се наблюдава една седмица след започване на лечението и се стабилизира за период от 12 седмици. Продължително отворено изпитване показва, че ефикасността се запазва не по-малко от 12 месеца. След 12-седмично лечение приблизително 50% от пациентите с инконтиненция преди лечението нямат повече случаи на инконтиненция, а други 35% от пациентите постигат честота на уриниране под 8 пъти дневно. Лечението на симптомите на свръхактивен пикочен мехур показва благоприятен ефект и върху няколко измерителя на качеството на живот, като обща преценка за здравословното състояние, влияние на инконтиненцията, ограничаване на ролята, физически ограничения, социални ограничения, емоции, тежест на симптомите, измерване на тежестта и сън/енергия.



Резултати (сборни данни) от четири контролирани проучвания от фаза 3 с продължителност на лечението 12 седмици

|                                              | Плацебо      | Везикер<br>5 mg<br>дневно | Везикер<br>10 mg<br>дневно | Толтеродин<br>2 x 2 mg<br>дневно |
|----------------------------------------------|--------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <b>Брой уринирания/24 ч</b>                  |              |                           |                            |                                  |
| Средна изходна стойност                      | 11.9         | 12.1                      | 11.9                       | 12.1                             |
| Средно намаление спрямо изходната стойност   | 1.4<br>(12%) | 2.3<br>(19%)              | 2.7<br>(23%)               | 1.9<br>(16%)                     |
| % промяна спрямо изходната стойност          | 1138         | 552                       | 1158                       | 250                              |
| n                                            |              | <0,001                    | <0,001                     | 0,004                            |
| p-стойност*                                  |              |                           |                            |                                  |
| <b>Брой епизоди с неудържими позиви/24 ч</b> |              |                           |                            |                                  |
| Средна изходна стойност                      | 6.3          | 5.9                       | 6.2                        | 5.4                              |
| Средно намаление спрямо изходната стойност   | 2.0<br>(32%) | 2.9<br>(49%)              | 3.4<br>(55%)               | 2.1<br>(39%)                     |
| % промяна спрямо изходната стойност          | 1124         | 548                       | 1151                       | 250                              |
| n                                            |              | <0,001                    | <0,001                     | 0,031                            |
| p-стойност*                                  |              |                           |                            |                                  |
| <b>Брой случаи на инконтиненция/24 ч</b>     |              |                           |                            |                                  |
| Средна изходна стойност                      | 2.9          | 2.6                       | 2.9                        | 2.3                              |
| Средно намаление спрямо изходната стойност   | 1.1<br>(38%) | 1.5<br>(58%)              | 1.8<br>(62%)               | 1.1<br>(48%)                     |
| % промяна спрямо изходната стойност          | 781          | 314                       | 778                        | 157                              |
| n                                            |              | <0,001                    | <0,001                     | 0,009                            |
| p-стойност*                                  |              |                           |                            |                                  |
| <b>Брой случаи на никтурия/24 ч</b>          |              |                           |                            |                                  |
| Средна изходна стойност                      | 1.8          | 2.0                       | 1.8                        | 1.9                              |
| Средно намаление спрямо изходната стойност   | 0.4<br>(22%) | 0.6<br>(30%)              | 0.6<br>(33%)               | 0.5<br>(26%)                     |
| % промяна спрямо изходната стойност          | 1005         | 494                       | 1035                       | 232                              |
| n                                            |              | 0,025                     | <0,001                     | 0,199                            |
| p-стойност*                                  |              |                           |                            |                                  |
| <b>Обем на отделената урина</b>              |              |                           |                            |                                  |
| Средна изходна стойност                      | 166 ml       | 146 ml                    | 163 ml                     | 147 ml                           |
| Средно повишение спрямо изходната стойност   | 9 ml<br>(5%) | 32 ml<br>(21%)            | 43 ml<br>(26%)             | 24 ml<br>(16%)                   |
| % промяна спрямо изходната стойност          | 1135         | 552                       | 1156                       | 250                              |
| n                                            |              | <0,001                    | <0,001                     | <0,001                           |
| p-стойност*                                  |              |                           |                            |                                  |
| <b>Брой памперси/24 ч</b>                    |              |                           |                            |                                  |
| Средна изходна стойност                      | 3.0          | 2.8                       | 2.7                        | 2.7                              |
| Средно намаление спрямо изходната стойност   | 0.8<br>(27%) | 1.3<br>(46%)              | 1.3<br>(48%)               | 1.0<br>(37%)                     |
| % промяна спрямо изходната стойност          | 238          | 236                       | 242                        | 250                              |
| n                                            |              | <0,001                    | <0,001                     | 0,010                            |
| p-стойност*                                  |              |                           |                            |                                  |

Забележка: В 4 от пилотните изпитвания е прилаган Везикер 10 mg и плацебо. В 2 от 4-те проучвания е използван и Везикер 5 mg, а в едно от проучванията е включен толтеродин 2 mg два пъти дневно.

Не всички показатели и лечебни групи са оценявани във всяко отделно проучване.

Поради това броят на посочените пациенти може да е различен за отделен показател или лечебна група.

\* Р-стойността е за сравнение по двойки с плацебо.

#### *Педиатрия:*

##### Свърхактивен пикочен мехур

###### *Деца и юноши (на възраст 5 и повече години):*

Лечението с Везикер перорална суспензия е проучвано в две клинични проучвания. 12 – седмично двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано клинично изпитване (905-CL-076) е проведено при 189 педиатрични пациенти със свърхактивен пикочен мехур (СПМ) (73 деца на възраст от 5 до 11 години и 22 юноши на възраст от 12 до 17 години са лекувани със солифенацин). Това е било последвано от 40-седмично дългосрочно отворено разширено проучване (905-CL-077) при 148 педиатрични пациенти (119 деца и 29 юноши са лекувани със солифенацин). И при двете проучвания по-голямата част от пациентите са били лекувани с покачване на дозата до базиран на теглото еквивалент на 10 mg при възрастни.

В проучването 905-CL-076, Везикер перорална суспензия не е показала статистически значимо подобрене в първичната крайна точка на среден отделен обем за микция, в сравнение с плацебо в общата популация.

При деца (на възраст от 5 до 11 години) е наблюдавана статистически значима разлика за тази първична крайна точка. Не е наблюдавано статистически значимо подобрене по отношение на вторичните крайни точки за честота на микции, брой на епизодите на инконтиненция за ден и брой на „сухите“ дни за седмица. Не са съобщени неочаквани или неописани нежелани лекарствени реакции за целия диапазон от изпитвани дози.

В отвореното разширено проучване, не са съобщени неочаквани или неописани нежелани лекарствени реакции. Профилът на безопасност на солифенацин за педиатрични пациенти при дългосрочна експозиция е бил сравним с този, наблюдаван при възрастни.

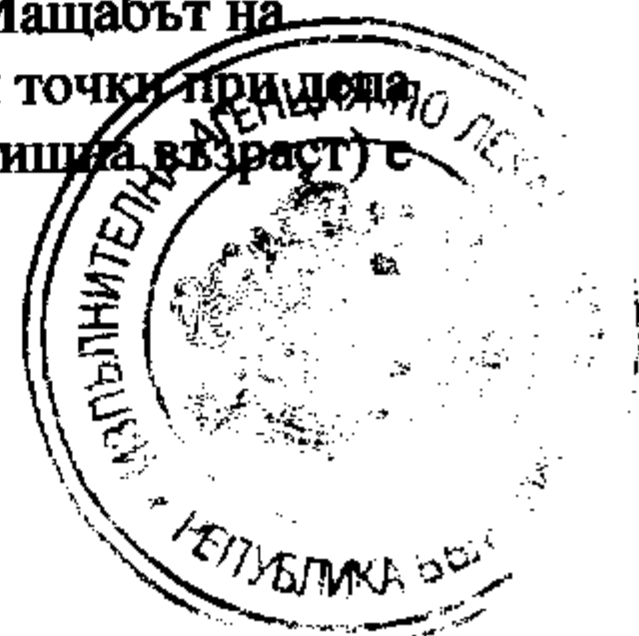
##### Неврогенна свърхактивност на детрузора

###### *Деца и юноши (на възраст 6 месеца до по-малко от 18 години):*

Везикер перорална суспензия е оценена в две 52-седмични, отворени, базово-контролирани проучвания с титриране на последователни дози за лечение на неврогенна свърхактивност на детрузора при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца до не повече от 18 години (проучвания 905-CL-074 и 905-CL-047).

При проучване 905-CL-074, общо 4 пациента на възраст от 6 месеца до не-повече от 2 години и 19 пациента на възраст от 2 до не повече от 5 години са получили лечение с Везикер перорална суспензия, докато при проучване 905-CL-047, общо 76 пациенти на възраст от 5 до не повече от 18 години са получили лечение с Везикер перорална суспензия.

При двете проучвания първичната крайна точка е била промяната от базовото ниво в максималния цистометричен капацитет (МСС) след 24 седмици лечение с Везикер перорална суспензия. Децата лекувани с Везикер перорална суспензия са имали статистическо значимо повишение в МСС в сравнение с базовото ниво след 24 седмици лечение. Мащабът на наблюдаваните промени, както в първичните така и във вторичните крайни точки при деца (5 до не повече от 12-годишна възраст) и юноши (12 до не повече от 18-годишна възраст) е сравним.



Резултатите за първичните крайни точки в клиничните проучвания на Везикер перорална суспензия при педиатрични пациенти с неврогенна свръхактивност на детрузора са представени в таблицата по-долу. Ефектите от лечението са поддържани над 52 седмици.

*Промяна спрямо базовото ниво до 24 седмици при Везикер перорална суспензия*

| Параметър                                      | Възраст 6 месеца до не-повече от 5 години<br>Средна (SD, n) | Възраст 5 до не повече от 18 години<br>Средна (SD, n) |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Първична крайна точка</b>                   |                                                             |                                                       |
| <b>Максимален цистометричен капацитет (ml)</b> |                                                             |                                                       |
| Базово ниво                                    | 92.3 (38.2, 21)                                             | 223.7 (132.9, 55)                                     |
| Седмица 24                                     | 129.4 (40.2, 21)                                            | 279.1 (126.8, 49)                                     |
| Промяна от базовото ниво                       | 37.0 (35.9, 21)<br>P = < 0.001<br>95% CI: 20.7, 53.4        | 57.2 (107.7, 49)<br>P = < 0.001<br>95% CI: 26.3, 88.1 |

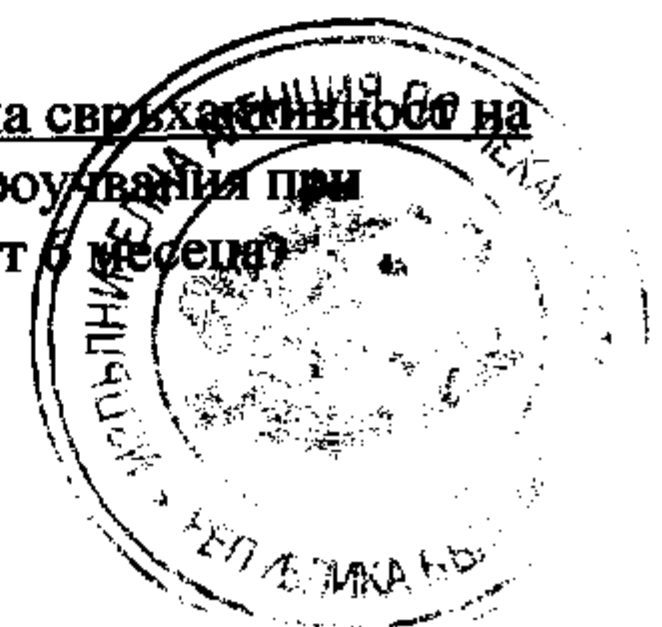
Вторичните уродинамични измервания също показват подобрене от базовото ниво до 24-те седмици в двете групи. При пациентите на възраст 6 месеца до не повече от 5 годишна възраст, е повишен отговорът от страна на пикочния мехур (средна промяна: 5.1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 6.82; 95% CI: 2.0, 8.2), броя на свръхактивни контракции > 15 cmH<sub>2</sub>O е намален (средна промяна: -7.0; SD: 8.6; 95% CI: -11.0, -3.1) и обемът на пикочния мехур до първото свиване на детрузора > 15 cmH<sub>2</sub>O, изразена като % от очаквания капацитет на пикочния мехур, е подобрена (средно базово ниво: 38.00%; средно ниво през 24-та седмица 99.89%). При пациенти на възраст от 5 до не повече от 18 години, е повишен отговорът от страна пикочния мехур (средна промяна: 9.1 ml/cmH<sub>2</sub>O; SD: 28.6; 95% CI: 1.0, 17.2), броят на свръхактивни контракции е намален > 15 cmH<sub>2</sub>O (средна промяна: -2.3; SD: 5.1; 95% CI: -3.7, -0.8) и обем на пикочния мехур преди първа детрузорна контракция > 15 cmH<sub>2</sub>O, изразен като % от очаквания капацитет на пикочния мехур е подобрен (средно базово ниво: 28.25%; средно ниво през 24-та седмица 58.28%).

Допълнителни измервания, основаващи се на дневници показват подобрене от базовото ниво до 24-та седмица и при двете възрастови групи. При пациентите на възраст от 6 месеца до не повече от 5 години, средния максималния катетеризационен обем за ден е повишен (средна промяна: 40.3 ml; SD: 50.0; 95% CI: 16.2, 64.4), и средния брой на периоди между чисти интермитентни катетеризации с епизоди на инконтиненция за 24 часа са понижени (средна промяна: -1.31; SD: 1.35; 95% CI: -1.99, -0.64). При пациенти на възраст от 5 до не повече от 18 години, средния максимален обем на катетеризация за ден е повишен (средна промяна: 67.45 ml; SD: 88.07; 95% CI: 42.68, 92.22) и средния брой на епизоди на инконтиненция за 24 часа е понижен (средна промяна: -1.60; SD: 2.04; 95% CI: -2.18, -1.03).

Лечението с Везикер перорална суспензия при деца и юноши се толерира добре при всички дозови нива. Не са идентифицирани нови опасения относно безопасността в сравнение с познатия профил на безопасност за солифенадин при възрастни.

Няма налични данни от клинични изпитвания надвишаващи една година лечение на NDO при деца и юноши.

Има недостатъчен клиничен опит при педиатрични пациенти с неврогенна свръхактивност на детрузора на възраст по-малка от 2 години. Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с неврогенна свръхактивност на детрузора на възраст по-малка от 6 месеца.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорален прием на солифенацин от възрастни, максимална плазмена концентрация ( $C_{\max}$ ) на солифенацин се достига след 4 до 12 часа.  $T_{\max}$  е независим от дозата.  $C_{\max}$  и площта под кривата (AUC) нарастват пропорционално на дозата между 5 до 40 mg. Абсолютната бионаличност е приблизително 90%.

Приемът на храна не променя  $C_{\max}$  и AUC на солифенацин.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е около 600 l. Солифенацин до голяма степен (приблизително 98%) се свързва с плазмените протеини, основно  $\alpha_1$ -кисел гликопротеин.

### Биотрансформация

Солифенацин се метаболизира екстензивно в черния дроб, основно от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Съществува обаче и алтернативен път на метаболизиране, който може да допринесе за метаболизма на солифенацин. Системният клирънс на солифенацин е около 9,5 l/ч, а времето на полу-живот е 45 - 68 часа. След перорален прием в плазмата освен солифенацин са идентифицирани един фармакологично активен (4R-хидроксисолифенацин) и три неактивни метаболита (N-глюкоронид, N-окси и 4R-хидроксисолифенацин-N-оксид на солифенацин).

### Елиминиране

След еднократно приложение на 10 mg [ $^{14}$ C-маркиран]-солифенацин, около 70% от радиоактивността се установява в урината и 23% във фекалиите за период от 26 дни. В урината приблизително 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество; около 18% като N-оксид метаболит, 9% като 4R-хидроксисолифенацин-N-оксид метаболит и 8% като 4R-хидроксисолифенацин (активен метаболит).

### Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката е линейна в диапазона на терапевтичната доза.

### Други специални популации

#### Напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата според възрастта на пациента. Изпитванията при пациенти в напреднала възраст показват, че експозицията на солифенацин, изразена като AUC, след приложение на солифенацинов сукцинат (5 mg и 10 mg един път дневно) е сходна при здрави индивиди в напреднала възраст (на възраст 65 до 80 години) и здрави млади индивиди (на възраст под 55 години). Средната скорост на абсорбция, изразена като  $t_{\max}$ , е леко забавена в напреднала възраст, а времето на полуживот е приблизително 20% по-продължително при индивиди в напреднала възраст. Тези леки разлики се считат за незначими от клинична гледна точка.

#### Деца и юноши (на възраст от 2 до 18 години):

Фармакокинетиката на солифенацин след определено според теглото дозиране при деца и юноши със СПМ (на възраст 5 и повече години) и неврогенна свръхактивност на детрузора (на възраст от 2 до 18 години) е била подобна на тази, наблюдавана при възрастни след корекция на телесното тегло, с леко по-скъсени  $t_{\max}$  и  $t_{1/2}$ ; тези разлики не са определени като клинично значими.

#### Пол

Фармакокинетиката на солифенацин не се влияе от пола.

#### Раса

Фармакокинетиката на солифенацин не се влияе от расовата принадлежност.



### *Бъбречно увреждане*

AUC и  $C_{max}$  на солифенацин при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане, не се различават значително от наблюдаваните при здрави доброволци. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min) експозицията на солифенацин е значително по-голяма спрямо контролите, с повишение на  $in C_{max}$  от около 30%, AUC с повече от 100% и  $t_{1/2}$  с повече от 60%. Наблюдава се статистически значима връзка между креатининовия клирънс и клирънса на солифенацин.

Фармакокинетиката при пациенти подложени на хемодиализа не е била проучвана.

### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh 7 до 9)  $C_{max}$  не се повлиява, AUC се повишава с 60% и  $t_{1/2}$  се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин не е била проучена при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, фертилитет, ембриофетално развитие, генотоксичност или карциногенен потенциал. В проучванията върху пре- и пост-наталното развитие на мишки, лечението със солифенацин на майката по време на кърмене причинява дозо-зависимо понижаване на честотата на преживяемост, намалено тегло на новородените и по-бавно физическо развитие при клинично значими нива. Свързана с дозата повишена смъртност, без предходни клинични прояви, се наблюдава при млади мишки, лекувани от ден 10 или 21 след раждането им, с дози, които постигат фармакологичен ефект, като и двете групи имат по-висока смъртност в сравнение с възрастни мишки. При младите мишки, лекувани от ден 10 след раждането, плазмената експозиция е по-висока в сравнение с тази при възрастни мишки; при лекуваните след ден 21, системната експозиция е сравнима с тази при възрастни мишки. Клиничното значение на повишената смъртност при млади мишки не е известно. Пероралната суспензия Везикер не показва потенциал по отношение на дразнене на очите при тестове, направени на зайци.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полакрилин калий

Метил парахидроксибензоат (E218)

Пропил парахидроксибензоат (E216)

Пропилен гликол (E1520)

Емулсия симетикон 30% състояща се от симетикон, полиетилен гликол сорбитан тристеарат (E436), метилцелулоза (E461), полиетилен гликол стеарат, глицериди, ксантанова гума (E415), бензоена киселина (E210), сорбинова киселина (E200), сярна киселина (E513) и вода.

Карбомер

Ксилитол (E967)

Ацесулфам калий (E950)

Естествен аромат на портокал; включва портокалови есенциални масла, естествени ароматизиращи вещества, етанол, пропилен гликол (E1520), бутилиран хидроксианизол (E320) и вода

Натриев хидроксид

Пречистена вода

### **6.2 Несъвместимости**

При липсата на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или храна.



### 6.3 Срок на годност

3 години.

След първото отваряне на бутилката, пероралната суспензия може да се съхранява 28 дни.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте пероралната спринцовка при чисти и сухи условия и предпазвайте от слънчева светлина и топлина.

Този продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Везикер перорална суспензия е опакована в кафява полиетилен-терефталатова (PET) бутилка от 150 ml със защитена от деца капачка от полиетилен-полипропилен с висока плътност, запечатана с винилово покритие, в картонена опаковка. Устройствата за дозиране и приложение са опаковани в картонената опаковка: 5 ml перорална спринцовка и адаптор за гърлото на бутилката.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пероралната спринцовка, предоставена с Везикер перорална суспензия, трябва да се използва с адаптора за измерване на правилната доза.

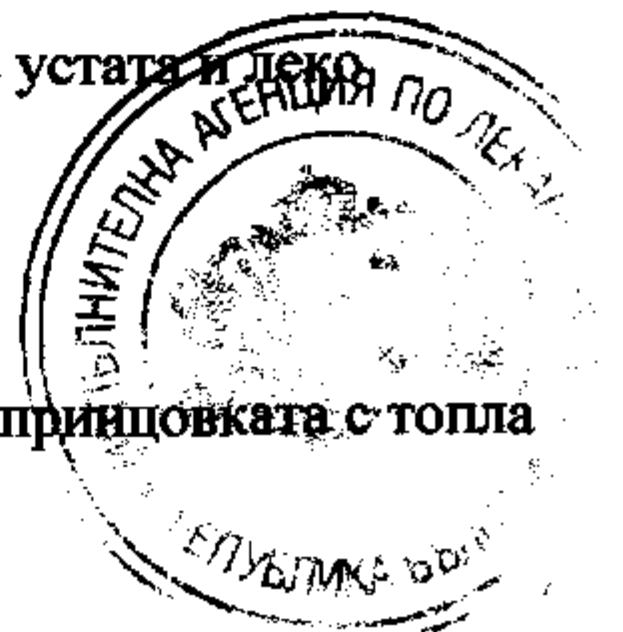
#### Подготовка за първата употреба на бутилка Везикер перорална суспензия

1. Измийте внимателно ръцете си.
2. Отворете картонената опаковка и извадете бутилката, спринцовката и адаптора.
3. Поставете бутилката върху равна повърхност и отстранете капачката.
4. Притиснете здраво адаптора в гърлото на бутилката.
5. Уверете се, че горната част на адаптора е изравнена с горната част на гърлото на бутилката.
6. Адапторът трябва да остане в гърлото на бутилката до края на 28-дневния срок на годност.
7. Поставете отново капачката на бутилката.

#### Преди всяко перорално приложение

1. Измийте внимателно ръцете си.
  2. Разклатете бутилката с Везикер перорална суспензия най-малко 20 пъти.
  3. Свалете капачката на бутилката и се уверете, че адапторът е в гърлото на бутилката.
- Поставете върха на пероралната спринцовка в централния отвор на адаптора за бутилка, докато е сигурно закрепена на мястото си.
4. Внимателно обърнете бутилката и спринцовката, като се уверите, че адапторът остава на място.
  5. Издърпайте бавно буталото на спринцовката, за да изтеглите от обърнатата бутилка количеството, предписано от Вашия лекар.
  6. Изхвърлете излишъка, ако случайно е изтеглено твърде много лекарство.
  7. Уверете се, че в спринцовката няма въздушни мехурчета. Ако се появи въздушен мехур, натиснете буталото нагоре, за да премахнете потенциалното мехурче.
  8. Оставете спринцовката на място и обърнете бутилката нагоре, като се уверите, че буталото на спринцовката не мърда. Внимателно отстранете спринцовката от адаптора. Адапторът трябва да остане на място.
  9. Потвърдете, че е измерена подходящата доза. Поставете спринцовката в устата и леко натиснете буталото надолу, за да приложите лекарството на пациента.
  10. След завършване на дозирането затворете бутилката с капачката.
  11. Измийте спринцовката с топла вода. Оставете да изсъхне.

Забележка: Ако пациентът се нуждае от доза > 5 ml, изплакнете върха на спринцовката с топла вода преди повторна употреба.



#### Почистване на пероралната спринцовка

След употреба почиствайте пероралната спринцовка само с топла вода.

Пероралната спринцовка може да се използва през целия 28-дневен срок на годност след първо отваряне (вж. точка 6.3).

#### Изхвърляне

Бутилката, спринцовката, адапторът и всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлете всяко лекарство, оставащо 28 дни след отваряне на бутилката. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20150345

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22/10/2015

Дата на последно подновяване: 13/10/2020

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

