

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vesicare 1 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vesicare suspensión oral contiene 1 mg/ml de succinato de solifenacina, equivalente a 0,75 mg/ml de solifenacina.

Excipientes con efecto conocido:

0,015 mg/ml de ácido benzoico (E-210)

1,6 mg/ml de parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

20 mg/ml de propilenglicol (E-1520)

0,2 mg/ml de parahidroxibenzoato de propilo (E-216)

Este medicamento contiene 48,4 mg de alcohol (etanol) por dosis máxima de 10 ml. El etanol procede del aroma de naranja natural.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión homogénea, acuosa, de color blanco a blanquecino, con sabor a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vejiga hiperactiva en adultos

Vesicare suspensión oral está indicado para el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que pueden producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

Hiperactividad neurogénica del detrusor

Vesicare suspensión oral está indicado para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor (HND) en pacientes pediátricos de edad comprendida entre los 2 años a los 18 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Vejiga hiperactiva

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada es de 5 mg (5 ml) de succinato de solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg (10 ml) de succinato de solifenacina una vez al día.

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia de Vesicare en niños y adolescentes con vejiga hiperactiva. Por tanto, Vesicare no se debe utilizar para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2.

Hiperactividad neurogénica del detrusor

Población pediátrica (de edad comprendida entre los 2 años y los 18 años):

La dosis recomendada de Vesicare suspensión oral se determina a partir del peso del paciente. El tratamiento debe comenzar con la dosis de inicio recomendada. Posteriormente, esta dosis se puede ir aumentando hasta la menor dosis efectiva. No se debe superar la dosis máxima. Durante la terapia a largo plazo los pacientes deben ser evaluados periódicamente (al menos una vez al año o, si estuviese indicado, con mayor frecuencia) para valorar la continuación del tratamiento y los posibles ajustes de dosis. En la siguiente tabla se muestran las dosis en función del peso del paciente.

Peso (kg)	Dosis inicial (ml) § ¹	Dosis máxima (ml) § ²
9 a 15	2	4
>15 a 30	3	5
>30 a 45	3	6
>45 a 60	4	8
>60	5	10

§ La formulación de Vesicare suspensión oral presenta una concentración de 1 mg/ml.

¹ Equivalente a la exposición en estado estacionario tras una dosis de 5 mg diarios en adultos.

² Equivalente a la exposición en estado estacionario tras una dosis de 10 mg en adultos.

Vesicare suspensión oral debe tomarse una vez al día por vía oral.

Vesicare suspensión oral no debe utilizarse en niños menores de 2 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) se deben tratar con precaución y no deben recibir más de 5 mg (5 ml) una vez al día (adultos) y no más de la dosis inicial (niños y adolescentes) (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) se deben tratar con precaución y no deben recibir más de 5 mg (5 ml) una vez al día (adultos) y no más de la dosis inicial (niños y adolescentes) (ver sección 5.2).

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4

La dosis máxima de Vesicare suspensión oral se debe limitar a 5 mg (5 ml) (adultos) y no más de la dosis inicial (niños y adolescentes) cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, ritonavir, nelfinavir, itraconazol (ver sección 4.5).

Forma de administración

Vesicare suspensión oral se debe tomar por vía oral seguido de un vaso de agua. No se debe ingerir junto con alimentos y/u otras bebidas. Su ingesta con alimentos y/o bebidas puede producir una liberación de solifenacina en la boca, dando lugar a un sabor amargo y a una sensación de entumecimiento en la boca.

Utilice la jeringa y el adaptador proporcionados con Vesicare suspensión oral para medir la dosis correcta (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Cuando se utiliza para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, solifenacina está contraindicada en pacientes con retención urinaria.

Cuando se utiliza para el tratamiento de la vejiga hiperactiva o la hiperactividad neurogénica del detrusor, solifenacina está contraindicada en:

- Pacientes con trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías.
- Pacientes hipersensibles al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes sometidos a hemodiálisis (ver sección 5.2).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).
- Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con solifenacina se deben valorar otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.

Solifenacina se debe usar con precaución en pacientes con:

- obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical en ausencia de sondaje intermitente limpio, debido al riesgo de retención urinaria.
- trastornos obstructivos gastrointestinales.
- riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min); en estos pacientes las dosis no deben exceder de 5 mg (5 ml) en adultos o de la dosis inicial en niños y adolescentes (ver secciones 4.2 y 5.2).
- insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9); en estos pacientes las dosis no deben exceder de 5 mg (5 ml) en adultos o de la dosis inicial en niños y adolescentes (ver secciones 4.2 y 5.2).
- uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol; en estos pacientes las dosis no deben exceder de 5 mg (5 ml) en adultos o de la dosis inicial en niños y adolescentes (ver secciones 4.2 y 4.5).
- hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con medicamentos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis.
- neuropatía autonómica.

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de *Torsades de pointes* en pacientes con factores de riesgo, tales como síndrome de QT largo preexistente e hipopotasemia.

Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con solifenacina. Si aparece angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con solifenacina y se debe instaurar la terapia adecuada y/o las medidas adecuadas.

Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con solifenacina. En pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas, se debe interrumpir el tratamiento con solifenacina y se debe instaurar el tratamiento adecuado y/o las medidas adecuadas.

El máximo efecto de solifenacina se puede alcanzar a partir de las 4 semanas de tratamiento.

Vesicare suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo. Esto puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Vesicare suspensión oral contiene 48,4 mg de alcohol (etanol) por dosis máxima de 10 ml. La cantidad de etanol contenida en 10 ml de Vesicare suspensión oral es equivalente a 1 ml de cerveza (4 % p/v) o a menos de 1 ml de vino (10 % p/v). La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Vesicare suspensión oral contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Vesicare suspensión oral contiene 0,015 mg de ácido benzoico en cada ml, lo que es equivalente a 0,15 mg/10 ml.

Vesicare suspensión oral contiene 20 mg de propilenglicol en cada ml, lo que es equivalente a 200 mg/10 ml.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas

La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Se debe dejar un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con solifenacina antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina se puede ver reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida.

Interacciones farmacocinéticas

Estudios *in vitro* han demostrado que, a concentraciones terapéuticas, solifenacina no inhibe las enzimas CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 derivadas de microsomas hepáticos humanos. Por tanto, es improbable que solifenacina altere el aclaramiento de los medicamentos metabolizados por dichas enzimas CYP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de solifenacina

Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200 mg/día), un inhibidor potente del CYP3A4, duplicó el AUC de solifenacina mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de solifenacina. Por tanto, la dosis máxima de solifenacina se debe limitar a 5 mg (5 ml) para adultos o la dosis inicial para niños y adolescentes, cuando

se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (ver sección 4.2).

El tratamiento simultáneo de solifenacina y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada.

No se han estudiado los efectos de la inducción enzimática sobre la farmacocinética de la solifenacina y sus metabolitos ni el efecto de los sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 sobre la exposición de solifenacina. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (p. ej., verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (p. ej. rifampicina, fenitoína, carbamazepina).

Efecto de solifenacina sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de solifenacina no mostró interacción farmacocinética de solifenacina con los anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel).

Warfarina

La administración de solifenacina no alteró la farmacocinética de *R*-warfarina ni de *S*-warfarina ni su efecto sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina

La administración de solifenacina no mostró efectos sobre la farmacocinética de digoxina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre mujeres que se hayan quedado embarazadas en tratamiento con solifenacina. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos sobre la fertilidad, el desarrollo embrional/fetal o el parto (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, se debe prestar atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. En ratones, la solifenacina y/o sus metabolitos se excretaron en la leche y dieron lugar a un insuficiente desarrollo dosis dependiente de los ratones neonatos (ver sección 5.3). Por consiguiente, se debe evitar el uso de solifenacina durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles de los efectos de solifenacina sobre la fertilidad. No se han observado efectos sobre la fertilidad en animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que solifenacina, al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa, y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga (ver sección 4.8. Reacciones adversas), la capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada negativamente.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Debido al efecto farmacológico de solifenacina, solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia con solifenacina fue boca seca. Se produjo en un 11 % de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22 % de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4 % de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de boca seca fue generalmente leve y solo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. En general, el cumplimiento terapéutico fue muy elevado (aproximadamente el 99 %) y aproximadamente un 90 % de los pacientes tratados con solifenacina completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100, < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000, < 1/100	Raras ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Muy raras < 1/10 000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario Cistitis			
Trastornos del sistema inmunológico						Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Apetito disminuido* Hiperpotasemia*
Trastornos psiquiátricos					Alucinaciones* Estado confusional*	Delirio*
Trastornos del sistema nervioso			Somnolencia Disgeusia	Mareo* Cefalea*		
Trastornos oculares		Visión borrosa	Ojos secos			Glaucoma*
Trastornos cardiacos						<i>Torsades de pointes</i> * Intervalo QT del electrocardiograma prolongado* Fibrilación auricular* Palpitaciones* Taquicardia*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Sequedad nasal			Disfonía*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Estreñimiento Náuseas Dispepsia Dolor abdominal	Enfermedades por reflujo gastroesofágico o Garganta seca	Obstrucción de colon Impactación fecal Vómitos*		Íleo* Molestia abdominal*
Trastornos hepatobiliares						Trastorno hepático* Prueba anormal de función hepática*
Trastornos de la piel y del tejido			Piel seca	Prurito* Erupción*	Eritema multiforme*	Dermatitis exfoliativa*

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100, < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000, < 1/100	Raras ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Muy raras < 1/10 000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
subcutáneo					Urticaria* Angioedema*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Pérdida de fuerza muscular*
Trastornos renales y urinarios			Dificultad para orinar	Retención urinaria		Alteración renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Fatiga Edema periférico			

*Observados poscomercialización.

Población pediátrica

La seguridad de solifenacina suspensión oral se ha evaluado en dos ensayos clínicos abiertos en los que participaron 95 pacientes pediátricos de 2 a 18 años de edad que presentaban hiperactividad neurogénica del detrusor. Entre las reacciones adversas frecuentes observadas en la población pediátrica con HND se incluyen: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, somnolencia, infección del tracto urinario, pruebas bacterianas positivas y prolongación del intervalo QT. La incidencia de estreñimiento en pacientes tratados con solifenacina suspensión oral fue mayor en el grupo de dosis máxima en comparación con el grupo de dosis inicial.

En los pacientes pediátricos con HND no se notificaron reacciones adversas graves. La reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del estudio fue la prolongación del intervalo QT.

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes es similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis con solifenacina puede producir potencialmente efectos anticolinérgicos graves. La dosis más alta de solifenacina administrada accidentalmente a un único paciente fue de 280 mg durante un periodo de 5 horas, produciendo cambios en el estado mental que no requirieron hospitalización.

Tratamiento

En caso de sobredosis con solifenacina se debe tratar al paciente con carbón activo. El lavado gástrico es útil si se realiza dentro de la hora siguiente, pero no se debe inducir el vómito.

Como ocurre con otros anticolinérgicos, los síntomas se pueden tratar de la siguiente manera:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves como alucinaciones o excitación pronunciada: tratar con fisostigmina o carbacol.
- Convulsiones o excitación pronunciada: tratar con benzodiacepinas.
- Insuficiencia respiratoria: tratar con respiración artificial.
- Taquicardia: tratar con betabloqueantes.
- Retención urinaria: tratar con sondaje.
- Midriasis: tratar con un colirio de pilocarpina y/o colocando al paciente en una habitación oscura.

Al igual que con otros antimuscarínicos, en caso de sobredosis, se debe prestar atención específica a pacientes con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT (es decir, hipopotasemia, bradicardia y administración concomitante de medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardiacas relevantes preexistentes (es decir, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos de uso urológico, antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04BD08.

Mecanismo de acción

Solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico.

La vejiga urinaria está innervada por nervios colinérgicos parasimpáticos. La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor mediante los receptores muscarínicos, de los cuales, el subtipo M₃ está implicado de forma predominante. Los estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* indican que la solifenacina es un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos subtipo M₃. Además, la solifenacina ha demostrado ser un antagonista específico de los receptores muscarínicos mostrando baja o ninguna afinidad por otros diversos receptores y por los canales iónicos analizados.

Efectos farmacodinámicos

Adultos:

El tratamiento con Vesicare administrado en dosis de 5 mg y 10 mg al día se estudió en varios ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados, realizados en hombres y mujeres con vejiga hiperactiva.

Como se muestra en la tabla siguiente, tanto las dosis de 5 mg como las de 10 mg de Vesicare produjeron mejorías estadísticamente significativas en los parámetros primarios y secundarios en comparación con placebo. Se observó eficacia a partir de la primera semana tras comenzar con el tratamiento, estabilizándose durante un periodo de 12 semanas. Un estudio abierto a largo plazo demostró que la eficacia se mantenía durante al menos 12 meses. Después de 12 semanas de tratamiento aproximadamente un 50 % de los pacientes que padecían incontinencia antes del tratamiento dejaron de padecerla y, además,

un 35 % de los pacientes alcanzó una frecuencia de micción de menos de 8 micciones por día. El tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva además produce un efecto beneficioso sobre varias medidas de calidad de vida, como la percepción de salud general, impacto de la incontinencia, limitaciones de funciones, limitaciones físicas, limitaciones sociales, emociones, intensidad de los síntomas, medidas de gravedad y sueño/energía.

Resultados (datos agrupados) de cuatro estudios controlados fase III con una duración de tratamiento de 12 semanas

	Placebo	Vesicare 5 mg 1 vez/día	Vesicare 10 mg 1 vez/día	Tolterodina 2 mg 2 veces/día
Nº de micciones/24 h				
Media basal	11,9	12,1	11,9	12,1
Reducción media desde el inicio	1,4	2,3	2,7	1,9
% cambio desde el inicio	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
<i>n</i>	1 138	552	1 158	250
Valor <i>p</i> *		< 0,001	< 0,001	0,004
Nº de episodios de urgencia/24 h				
Media basal	6,3	5,9	6,2	5,4
Reducción media desde el inicio	2,0	2,9	3,4	2,1
% cambio desde el inicio	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
<i>n</i>	1 124	548	1 151	250
Valor <i>p</i> *		< 0,001	< 0,001	0,031
Nº de episodios de incontinencia/24 h				
Media basal	2,9	2,6	2,9	2,3
Reducción media desde el inicio	1,1	1,5	1,8	1,1
% cambio desde el inicio	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
<i>n</i>	781	314	778	157
Valor <i>p</i> *		< 0,001	< 0,001	0,009
Nº de episodios de nocturia/24 h				
Media basal	1,8	2,0	1,8	1,9
Reducción media desde el inicio	0,4	0,6	0,6	0,5
% cambio desde el inicio	(22 %)	(30 %)	(33%)	(26 %)
<i>n</i>	1 005	494	1 035	232
Valor <i>p</i> *		0,025	< 0,001	0,199
Volumen evacuado/micción				
Media basal	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Aumento medio desde el inicio	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% cambio desde el inicio	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
<i>n</i>	1 135	552	1 156	250
Valor <i>p</i> *		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Nº de compresas/24 h				
Media basal	3,0	2,8	2,7	2,7
Reducción media desde el inicio	0,8	1,3	1,3	1,0
% cambio desde el inicio	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
<i>n</i>	238	236	242	250
Valor <i>p</i> *		< 0,001	< 0,001	0,010

Nota: En 4 de los estudios fundamentales, se usó Vesicare 10 mg y placebo. En 2 de los 4 estudios se empleó además Vesicare 5 mg y uno de estos estudios incluyó tolterodina 2 mg dos veces/día. No todos los parámetros ni grupos de tratamiento se evaluaron en cada estudio individual. Por tanto, las cifras de pacientes que se indican pueden presentar desviaciones por parámetro y grupo de tratamiento.

* Valor de p para la comparación por parejas frente a placebo.

Pacientes pediátricos:

Vejiga hiperactiva

Niños y adolescentes (a partir de 5 años de edad):

El tratamiento con Vesicare suspensión oral se estudió en dos estudios clínicos. Se realizó un ensayo clínico (905-CL-076) de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 189 pacientes pediátricos con vejiga hiperactiva (73 niños de entre 5 y 11 años de edad y 22 adolescentes de entre 12 y 17 años de edad se trataron con solifenacina). Esto fue seguido de una extensión del estudio (905-CL-077) en abierto, a largo plazo, de 40 semanas, en 148 pacientes pediátricos (119 niños y 29 adolescentes se trataron con solifenacina). En ambos estudios, a la mayoría de los pacientes se les ajustó la dosis en función del peso a una dosis equivalente a 10 mg en adultos.

En el estudio 905-CL-076, Vesicare suspensión oral no mostró una mejora estadísticamente significativa en la variable principal del volumen miccional medio por micción comparado con placebo en el total de la población.

En niños (de entre 5 y 11 años de edad) se observó una diferencia estadísticamente significativa para esta variable primaria. No se observó una mejora estadísticamente significativa en las variables secundarias de frecuencia miccional, número de episodios de incontinencia por día y número de días sin incontinencia por semana. No se notificaron reacciones adversas inesperadas o no listadas para el rango completo de dosis probado.

En la extensión del estudio en abierto, no se notificaron reacciones adversas inesperadas o no listadas. El perfil de seguridad de solifenacina en pacientes pediátricos durante la exposición a largo plazo fue comparable a la observada en adultos.

Hiperactividad neurogénica del detrusor

Niños y adolescentes (sujetos a partir de 6 meses a menores de 18 años de edad):

Vesicare suspensión oral se ha evaluado en dos estudios de ajuste de dosis secuencial, con control basal, abiertos y de 52 semanas de duración, sobre el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor (HND) en pacientes pediátricos a partir de 6 meses a menores de 18 años de edad (estudios 905-CL-074 y 905-CL-047).

En el estudio 905-CL-074, un total de 4 sujetos a partir de 6 meses hasta 2 años y 19 sujetos de 2 años a 5 años recibieron tratamiento con Vesicare suspensión oral. En el estudio 905-CL-047, un total de 76 sujetos a partir de 5 años a menores de 18 años de edad recibieron tratamiento con Vesicare suspensión oral.

En ambos estudios, la variable principal fue el cambio respecto a la visita basal en la capacidad cistométrica máxima (CCM) después de 24 semanas de tratamiento con Vesicare suspensión oral. Los niños tratados con Vesicare suspensión oral mostraron un aumento estadísticamente significativo de la

CCM después de 24 semanas de tratamiento, en comparación con la visita basal. La magnitud de los cambios observados en las variables principal y secundaria en niños (a partir de 5 años a menores de 12 años de edad) y adolescentes (a partir de 12 años a menores de 18 años) fue comparable.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos para la variable principal en los estudios clínicos de Vesicare suspensión oral en pacientes pediátricos con HND. Los efectos del tratamiento se mantuvieron a lo largo de 52 semanas.

Cambio entre la visita basal y la semana 24 con Vesicare suspensión oral

Parámetro	Sujetos a partir de 6 meses a menores de 5 años de edad Media (DE, n)	Sujetos a partir de 5 años a menores de 18 años de edad Media (DE, n)
Variable principal		
Capacidad cistométrica máxima (ml)		
Visita basal	92,3 (38,2 ; 21)	223,7 (132,9 ; 55)
Semana 24	129,4 (40,2 ; 21)	279,1 (126,8 ; 49)
Cambio respecto a la visita basal	37,0 (35,9 ; 21) P = < 0,001 IC 95 %: 20,7 ; 53,4	57,2 (107,7 ; 49) P = < 0,001 IC 95 %: 26,3 ; 88,1

Las mediciones urodinámicas secundarias también demostraron una mejora entre la visita basal y la semana 24 en ambos grupos de edad. En los sujetos mayores de 6 meses y menores de 5 años, la distensibilidad vesical aumentó (cambio medio: 5,1 ml/cm H₂O; DE: 6,82; IC 95 %: 2,0 ; 8,2), el número de contracciones hiperactivas > 15 cm H₂O disminuyó (cambio medio: -7,0; DE: 8,6; IC 95 %: -11,0 ; -3,1) y el volumen vesical hasta la primera contracción del detrusor > 15 cm H₂O, expresado como % de la capacidad vesical esperada, mejoró (mediana basal: 38 %; mediana en la semana 24: 99,89 %). En sujetos mayores de 5 años y menores de 18 años, la distensibilidad vesical aumentó (cambio medio: 9,1 ml/cm H₂O; DE: 28,6; IC 95 %: 1,0 ; 17,2), el número de contracciones hiperactivas > 15 cm H₂O disminuyó (cambio medio: -2,3; DE: 5,1; IC 95 %: -3,7 ; -0,8) y el volumen vesical hasta la primera contracción del detrusor > 15 cm H₂O, expresado como % de la capacidad vesical esperada, mejoró (mediana basal: 28,25 %; mediana en la semana 24: 58,28 %).

Las mediciones adicionales basadas en el diario demostraron una mejora entre la visita basal y la semana 24 en ambos grupos de edad. En los sujetos a partir de 6 meses a menores de 5 años, el promedio del volumen máximo sondado por día aumentó (cambio medio: 40,3 ml; DE: 50; IC 95 %: 16,2 ; 64,4) y el promedio del número de periodos entre sondajes intermitentes limpios con episodios de incontinencia en 24 horas disminuyó (cambio medio: -1,31; DE: 1,35; IC 95 %: -1,99 ; -0,64). En sujetos a partir de 5 años a menores de 18 años de edad el promedio del volumen máximo sondado por día aumentó (cambio medio: 67,45 ml; DE: 88,07; IC 95 %: 42,68; 92,22) y el promedio del número de episodios de incontinencia en 24 horas disminuyó (cambio medio: -1,60; DE: 2,04; IC 95 %: -2,18; -1,03).

El tratamiento con Vesicare suspensión oral en niños y adolescentes fue bien tolerado en todos los niveles de dosificación. No se identificaron nuevos problemas de seguridad respecto al perfil de seguridad conocido de solifenacina en adultos.

No se dispone de datos de estudios clínicos con tratamiento durante más de un año en niños y adolescentes con HND.

No se dispone de suficiente experiencia clínica en pacientes pediátricos menores de 2 años con HND. No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 6 meses con HND.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En adultos, después de tomar solifenacina por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas de solifenacina ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzan después de 4 a 12 horas. El $t_{m\acute{a}x}$ es independiente de la dosis. La $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (AUC) aumentan en proporción a la dosis entre 5 y 40 mg. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 90 %.

La ingesta de alimentos no afecta a la $C_{m\acute{a}x}$ ni al AUC de solifenacina.

Distribución

El volumen de distribución aparente de solifenacina tras la administración intravenosa es aproximadamente 600 litros. Solifenacina se une en gran medida (aproximadamente un 98 %) a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α_1 .

Metabolismo o Biotransformación

Solifenacina es ampliamente metabolizada por el hígado, principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). No obstante, existen vías metabólicas alternativas que pueden contribuir al metabolismo de solifenacina. El aclaramiento sistémico de solifenacina es alrededor de 9,5 l/h y la semivida terminal es de 45-68 horas. Después de la dosificación oral, se han identificado en el plasma un metabolito farmacológicamente activo (4*R*-hidroxi solifenacina) y tres inactivos (*N*-glucurónido, *N*-óxido y 4*R*-hidroxi-*N*-óxido de solifenacina), además de la solifenacina.

Eliminación

Después de una administración única de 10 mg de solifenacina marcada con ^{14}C , se detectó aproximadamente un 70 % de la radiactividad en orina y un 23 % en heces durante 26 días. En orina, aproximadamente un 11 % de la radiactividad se recupera como sustancia activa inalterada; aproximadamente un 18 % como el metabolito *N*-óxido, un 9 % como el metabolito 4*R*-hidroxi-*N*-óxido y un 8 % como el metabolito 4*R*-hidroxi (metabolito activo).

Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis terapéutica.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa ajuste de la dosificación en función de la edad del paciente. Los estudios en pacientes de edad avanzada han demostrado que la exposición a solifenacina, expresada como el AUC, después de la administración de succinato de solifenacina (5 mg y 10 mg una vez al día) fue similar en sujetos ancianos sanos (edades entre 65 y 80 años) y en sujetos jóvenes sanos (edad inferior a 55 años). La velocidad media de la absorción expresada como $t_{m\acute{a}x}$ fue ligeramente más lenta en los ancianos y la semivida terminal fue aproximadamente un 20 % más larga en los ancianos. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Niños y adolescentes (de edad comprendida entre los 2 años a los 18 años de edad):

La farmacocinética de solifenacina tras el ajuste de dosis por peso en niños y adolescentes con vejiga hiperactiva (desde 5 años de edad) y con HND (de edad comprendida entre los 2 años a los 18 años de

edad) fue similar a la observada en adultos tras el ajuste de dosis por peso, con una $t_{\text{máx}}$ y $t_{1/2}$ ligeramente más cortas; estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Sexo

La farmacocinética de solifenacina no está influenciada por el sexo.

Raza

La farmacocinética de solifenacina no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de solifenacina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, no fue significativamente diferente de la observada en voluntarios sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) la exposición a solifenacina fue significativamente mayor que en los controles con incrementos de aproximadamente un 30 % en la $C_{\text{máx}}$, de más del 100 % en el AUC y de más del 60 % en el $t_{1/2}$. Se observó una relación estadísticamente significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de solifenacina.

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) la $C_{\text{máx}}$ no se vio afectada, el AUC aumentó un 60 % y el $t_{1/2}$ se duplicó. No se ha estudiado la farmacocinética de solifenacina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, fertilidad, desarrollo embrionfetal, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de desarrollo pre- y postnatal en ratones, el tratamiento con solifenacina de la madre durante la lactancia causó un índice de supervivencia postpartum inferior y dosis-dependiente, disminución del peso de las crías y desarrollo físico más lento a niveles clínicamente relevantes. Se observó un aumento de la mortalidad dosis dependiente en ratones jóvenes, sin signos clínicos anteriores, que comenzaron a tratarse el día 10 o el día 21 de vida, con dosis que suponen un efecto farmacológico. La mortalidad en los dos grupos de ratones jóvenes fue más elevada que en los ratones adultos. La exposición plasmática en los ratones jóvenes que comenzaron a tratarse el día 10 de vida fue superior a la de los ratones adultos; la exposición sistémica desde el día 21 de vida en adelante fue comparable a la de los ratones adultos. Se desconocen las implicaciones clínicas del aumento de la mortalidad en ratones jóvenes. Vesicare suspensión oral no mostró potencial de irritación en los ojos cuando se evaluó en conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polacrilin potásico

Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)

Propilenglicol (E-1520)

Emulsión de simeticona al 30 %: compuesto por simeticona, triestearato de sorbitano polioxietinelado (E-436), metilcelulosa (E-461), estearato de polietilenglicol, glicéridos, goma xatana (E-415), ácido benzoico (E-210), ácido sórbico (E-200), ácido sulfúrico (E-513) y agua.

Carbómero

Xilitol (E-967)

Acesulfamo potásico (E-950)

Aroma de naranja natural: compuesto por aceites esenciales de naranja, sustancias aromatizantes naturales, etanol, propilenglicol (E-1520), butilhidroxianisol (E-320) y agua

Hidróxido de sodio

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros ni con alimentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Tras la primera apertura del frasco, la suspensión oral se puede conservar durante 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

Guardar la jeringa oral limpia y seca en un lugar protegido de la luz solar y el calor.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

150 ml de Vesicare suspensión oral en frasco de tereftalato de polietileno (PET) ámbar con tapón de polietileno-polipropileno de alta densidad y a prueba de niños, con disco de espuma y junta de vinilo, dentro de una caja. La caja contiene dispositivos de dosificación y administración: jeringa oral de 5 ml y adaptador a presión para el cuello del frasco.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa oral incluida con Vesicare suspensión oral debe utilizarse junto con el adaptador para medir la dosis correcta.

Preparación para usar por primera vez un frasco de Vesicare suspensión oral

1. Lávese las manos minuciosamente.
2. Abra la caja y extraiga el frasco, la jeringa y el adaptador.
3. Coloque el frasco sobre una superficie plana y retire el tapón.
4. Introduzca firmemente el adaptador en el cuello del frasco.
5. Asegúrese de que la parte superior del adaptador quede al ras con la parte superior del cuello del frasco.
6. El adaptador debe permanecer en el cuello del frasco hasta que finalice el periodo de validez de 28 días.
7. Vuelva a poner el tapón en el frasco.

Antes de cada administración oral

1. Lávese las manos minuciosamente.
2. Agite el frasco de Vesicare suspensión oral al menos 20 veces.
3. Retire el tapón y asegúrese de que el adaptador esté colocado en el cuello del frasco. Introduzca el extremo de la jeringa oral en la abertura central del adaptador del frasco hasta que quede firmemente ajustada.

4. Con cuidado, coloque el frasco y la jeringa boca abajo, asegurándose de que el adaptador permanezca en su sitio.
5. Mientras mantiene el frasco boca abajo, tire lentamente del émbolo de la jeringa para extraer la cantidad de medicamento recetada por su médico.
6. Si accidentalmente extrae demasiada cantidad de medicamento, deseche la cantidad sobrante.
7. Asegúrese de que no haya burbujas de aire en la jeringa. Si aparece una burbuja, empuje el émbolo hacia arriba para retirarla.
8. Deje la jeringa todavía en su lugar, coloque el frasco boca arriba y asegúrese de que el émbolo no se mueve. A continuación, retire suavemente la jeringa del adaptador. El adaptador debe permanecer en su sitio.
9. Compruebe que ha medido la dosis correcta. Coloque la jeringa en la boca y empuje suavemente el émbolo para administrar la medicación al paciente.
10. Tras completar la administración, cierre el frasco con el tapón.
11. Lave la jeringa con agua caliente y deje que se seque.

Nota:

Si el paciente requiere una dosis > 5 ml, aclare el extremo de la jeringa con agua caliente antes de volver a utilizarla.

Limpieza de la jeringa oral

Después de usarla, limpie la jeringa oral solo con agua caliente.

La jeringa oral se puede usar durante todo el periodo de validez de 28 días tras la primera apertura (ver sección 6.3).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado, el frasco, la jeringa, el adaptador y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de conformidad con la normativa local.

Deseche cualquier resto del medicamento después de 28 días tras la apertura del frasco. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma, S.A.

Paseo de la Castellana, 259 D - Planta 31

28046 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80116

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/junio/2016

Fecha de la renovación de la autorización: 19/junio/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023