

Mini-310370-VES-BRA. VESICARE® - succinato de solifenacina - INDICAÇÕES: VESICARE® é indicado para o alívio dos sintomas de frequência urinária, incontinência urinária ou urgência associados com uma bexiga hiperativa.

CONTRAINDICAÇÕES: VESICARE® é contraindicado em pacientes com retenção urinária, retenção gástrica, glaucoma de ângulo-estreito não controlado, e em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade à substância ativa ou outros componentes do produto. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUCÕES: **Obstrução do Fluxo Vesical**: VESICARE®, assim como outras drogas anticolinérgicas, deve ser administrado com cautela em pacientes com obstrução do fluxo vesical clinicamente significativa devido ao risco de retenção urinária. **Distúrbios Obstrutivos Gastrointestinais e Motilidade Gastrointestinal Diminuída**: VESICARE®, assim como outros anticolinérgicos, deve ser usado com cuidado em pacientes com distúrbios obstrutivos gastrointestinais e com motilidade gastrointestinal diminuída. **Glaucoma de Ângulo-Estreito Controlado**: VESICARE® deve ser usado com cautela em pacientes em tratamento para glaucoma de ângulo-estreito. **Prolongamento do Intervalo QT e Torsade de Pointes**: Prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes foram observados em pacientes com fatores de risco como síndrome do QT longo e hipocalcemia pré-existent. **Angioedema**: Angioedema com obstrução das vias aéreas foi relatado em alguns pacientes sob uso de succinato de solifenacina. Se ocorrer angioedema, deve-se descontinuar o uso de succinato de solifenacina e tomar as medidas e/ou terapias apropriadas. **Anafilaxia**: Foi relatada anafilaxia em alguns pacientes tratados com succinato de solifenacina. Em pacientes que desenvolverem anafilaxia, o succinato de solifenacina deve ser descontinuado e terapia ou medidas adequadas devem ser adotadas. **Função Renal Reduzida**: VESICARE® deve ser usado com cuidado em pacientes com função renal reduzida. Doses de VESICARE® maiores que 5 mg não são recomendadas em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr < 30 mL/min). **Função Hepática Reduzida**: VESICARE® deve ser usado com cuidado em pacientes com função hepática reduzida. Doses de VESICARE® maiores que 5 mg não são recomendadas para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B). VESICARE® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). **Uso Geriátrico**: Em estudos clínicos controlados com placebos, segurança e eficácia similares foram observadas entre pacientes mais idosos (623 pacientes ≥ 65 anos e 189 pacientes ≥ 75 anos) e pacientes mais jovens (1.188 pacientes < 65 anos) tratados com VESICARE®. **Uso Pediátrico**: A segurança e eficácia de VESICARE® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. **Pacientes com Prolongamento QT Congênito ou Adquirido**: Em um estudo do efeito da solifenacina no intervalo QT em 76 mulheres saudáveis, o efeito de prolongamento QT apareceu menos com solifenacina 10 mg que com 30 mg (três vezes a dose máxima recomendada), e o efeito da solifenacina 30 mg não apareceu tão grande como aquele do controle positivo moxifloxacino em sua dose terapêutica. Esta observação deve ser considerada em decisões clínicas para prescrever VESICARE® para pacientes com história conhecida de prolongamento QT ou pacientes que estejam tomando medicamentos que conhecidamente prolongam o intervalo QT. **Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas**: Os pacientes devem ser informados que agentes antimuscarínicos como succinato de solifenacina podem causar efeitos adversos que afetem sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas; efeitos adversos incluem, mas não se limitam, a visão turva e sonolência. Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas. **Dados Pré-Clínicos de Segurança**: Os dados pré-clínicos não revelaram qualquer perigo específico para humanos em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade reprodutiva. Camundongos jovens tratados a partir de 10 dias de idade revelaram níveis de exposição mais altos e toxicidade mais grave do que em camundongos adultos. **Carcinogênese, Mutagênese, Danos à Fertilidade**: Succinato de solifenacina não foi mutagênico nos testes de mutagenicidade microbiana *in vitro* com *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli* ou teste de aberração cromossômica em linfócitos humanos de sangue periférico com ou sem ativação metabólica, ou em teste de micronúcleo *in vivo* em ratos. Não foi encontrado aumento em tumores após administração de succinato de solifenacina a camundongos machos e fêmeas por 104 semanas em doses de até 200 mg/kg/dia (cinco e nove vezes a exposição humana na dose máxima recomendada humana [DMRH], respectivamente), e ratos machos e fêmeas por 104 semanas em doses de até 20 e 15 mg/kg/dia, respectivamente (< 1 vez a exposição na DMRH). Succinato de solifenacina não teve efeito na função reprodutiva, fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce do feto em camundongos machos e fêmeas tratados com 250 mg/kg/dia (13 vezes a exposição na DMRH) de succinato de solifenacina, e em ratos machos tratados com 50 mg/kg/dia (< 1 vez a exposição na DMRH) e ratos fêmeas tratados com 100 mg/kg/dia (1,7 vezes a exposição na DMRH) de succinato de solifenacina. **Gravidez, Efeitos Teratogênicos, Categoria de Gravidez**: **Categoria de Gravidez C**: Estudos de reprodução foram realizados em camundongos, ratos e coelhos. Após a administração oral de ¹⁴C-succinato de solifenacina a camundongos prenhes, material relacionado à droga demonstrou atravessar a barreira placentária. Não foi observada embriotoxicidade ou teratogenicidade em camundongos tratados com 30 mg/kg/dia (1,2 vezes a exposição na DMRH). A administração de succinato de solifenacina a camundongos prenhes em doses de 100 mg/kg e maiores (3,6 vezes a exposição na DMRH), durante o período principal de desenvolvimento de órgãos resultou em pesos fetais diminuídos. A administração de 250 mg/kg (7,9 vezes a exposição na DMRH) a camundongos prenhes resultou em um aumento na incidência de palato fendido. As exposições no útero e lactacional às doses maternas de succinato de solifenacina de 100 mg/kg/dia e maiores (3,6 vezes a exposição na DMRH) resultaram em sobrevivência periparto e pós-natal reduzida, reduções no ganho de peso corporal, e desenvolvimento físico atrasado (abertura do olho e obstrução vaginal). Um aumento na porcentagem de prole de machos foi também observado nas ninhadas da prole exposta a doses maternas de 250 mg/kg/dia. Não foram observados efeitos embriotóxicos em ratos em até 50 mg/kg/dia (< 1 vez a exposição na DMRH) ou em coelhos em até 50 mg/kg/dia (1,8 vezes a exposição na DMRH). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana, VESICARE® deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto. **Uso durante a gestação**: Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente. **Trabalho de Parto e Parto**: O efeito de VESICARE® no trabalho de parto e parto em humanos não foi estudado. Não há efeitos no parto natural em camundongos tratados com 30 mg/kg/dia (1,2 vezes a exposição na DMRH). A administração de succinato de solifenacina a 100 mg/kg/dia (3,6 vezes a

exposição na DMRH) ou mais aumentou a mortalidade periparto da ninhada. **Mães Amamentando:** Após a administração oral de ^{14}C -succinato de solifenacina a camundongos lactantes, radioatividade foi detectada no leite materno. Não houve observações adversas nos camundongos tratados com 30 mg/kg/dia (1,2 vezes a exposição na DMRH). Filhotes de camundongos fêmeas tratadas com 100 mg/kg/dia (3,6 vezes a exposição na DMRH) ou maior revelaram pesos corporais reduzidos, mortalidade pós-parto dos filhotes ou atraso no surgimento de reflexos e desenvolvimento físico durante o período de lactação. Não se sabe se a solifenacina é excretada no leite humano. Porque muitas drogas são excretadas no leite humano, **VESICARE[®]** não deve ser administrado durante a amamentação. Deve-se optar entre manter a medicação e descontinuar a amamentação ou descontinuar **VESICARE[®]** em mães amamentando. **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente. VESICARE[®] contém lactose. Se o paciente for intolerante à lactose, o médico deve ser informado antes do uso deste medicamento.** **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Interações Droga-Droga - Drogas Metabolizadas pelo Citocromo P450:** Em concentrações terapêuticas, solifenacina e seus metabólitos (N-glucuronídeo, N-óxido e 4R-hidroxi-N-óxido de solifenacina, 4-R-hidroxi solifenacina) não inibem CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4 derivados dos microsossomos de fígado humanos. Portanto, succinato de solifenacina pode ser coadministrado com drogas que sofrem metabolismo mediado pelo CYP. **Inibidores do CYP3A4:** Estudos *in vitro* de metabolismo de droga mostraram que a solifenacina é um substrato do CYP3A4. Indutores ou inibidores do CYP3A4 podem alterar a farmacocinética da solifenacina. **Estudo de Interação com Cetoconazol:** Após administração de 10 mg de **VESICARE[®]** na presença de 400 mg de cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, $C_{\text{máx}}$ e AUC médios da solifenacina aumentaram em 1,5 e 2,7 vezes, respectivamente. Portanto, recomenda-se não exceder dose diária de 5 mg de **VESICARE[®]** quando administrado com doses terapêuticas de cetoconazol até 400 mg diários ou outros inibidores potentes do CYP3A4. **Contraceptivos Orais:** Na presença de solifenacina não há alterações significantes nas concentrações plasmáticas dos contraceptivos combinados orais (etinil estradiol/levogestrel), ambos substratos do CYP3A4. **Varfarina:** Succinato de solifenacina não tem efeito significativo na farmacocinética da R-varfarina (substrato do CYP3A4) ou S-varfarina (substrato do CYP2C9) ou seu efeito no tempo de protrombina. **Digoxina:** Succinato de solifenacina não teve efeito significativo na farmacocinética da digoxina (0,125 mg/dia) em indivíduos sadios. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: USO ORAL. VESICARE[®]** deve ser tomado com líquidos e engolido inteiro. **VESICARE[®]** pode ser administrado com ou sem alimento. A dose recomendada de **VESICARE[®]** é 5 mg uma vez ao dia. Se a dose de 5 mg for bem tolerada, pode ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia. **Ajuste de Dose na Insuficiência Renal:** Para pacientes com insuficiência renal grave ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL/min}$), uma dose diária de **VESICARE[®]** maior que 5 mg não é recomendada. **Ajuste de Dose na Insuficiência Hepática:** Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), uma dose diária de **VESICARE[®]** maior que 5 mg não é recomendada. O uso de **VESICARE[®]** em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) não é recomendado. **Ajuste de Dose com Inibidores do CYP3A4:** Quando administrado com doses terapêuticas de cetoconazol ou outros inibidores potentes do CYP3A4, uma dose diária de **VESICARE[®]** maior que 5 mg não é recomendada. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** **REAÇÕES ADVERSAS:** Devido ao efeito farmacológico da solifenacina, **VESICARE[®]** pode causar efeitos anticolinérgicos indesejáveis (em geral) de gravidade leve ou moderada. A incidência dos efeitos anticolinérgicos indesejáveis é relacionada à dose. A reação adversa mais frequentemente reportada por pacientes que utilizaram **VESICARE[®]** foi boca seca. A intensidade de boca seca foi geralmente leve e que apenas ocasionalmente levou à interrupção do tratamento. Em geral, a adesão ao medicamento foi muito elevada (aproximadamente 99%) e cerca de 90% dos pacientes tratados com **VESICARE[®]** completaram o período de 12 semanas do estudo. **Frequência das reações adversas durante estudos clínicos:** **Reação muito comum (> 1/10):** boca seca. **Reação comum (> 1/100 e < 1/10):** visão borrada, constipação, náusea, dispepsia, dor abdominal. **Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100):** infecção do trato urinário, cistite, sonolência, disgeusia, olhos secos, secreção no nariz, doenças de refluxo gastroesofágico, garganta seca, pele seca, dificuldade para urinar, fadiga, edema periférico. **Reação rara (> 1/10000 e < 1/1000):** obstrução do cólon, impactação fecal, retenção urinária. **Eventos Adversos Observados Pós-Comercialização:** Os seguintes eventos adversos foram relatados em associação com o uso de solifenacina na experiência mundial pós-comercialização: **Reação rara (> 1/10000 e < 1/1000):** tontura, dor de cabeça, vômito, prurido, erupção cutânea. **Reação muito rara (< 1/10000):** alucinações, estado de confusão, eritema multiforme, urticária, angioedema. **Frequência desconhecida*:** reação anafilática, diminuição de apetite, hiperpotassemia, delírio, glaucoma, torsade de pointes, prolongamento no intervalo QT, fibrilação atrial, palpitação, taquicardia, disfonia, íleo paralítico, desconforto abdominal, doença hepática, teste de função hepática anormal, dermatite esfoliativa, fraqueza muscular, insuficiência renal.

* Esses eventos relatados espontaneamente são de experiência mundial pós-comercialização, razão pela qual a frequência dos eventos e o papel da solifenacina na sua causa não podem ser confiavelmente determinados. **Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Registro MS - 1.7717.0002.** Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. Solicitação de Informações Médicas: medinfo.br@astellas.com.

CONTRAINDICAÇÕES: PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A OUTROS COMPONENTES DO PRODUTO. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** INDUTORES OU INIBIDORES DO CYP3A4. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.