

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE | |
| DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL | |
| SILICÉPTO REGISTRO | |
| UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS | |
| 18 OCT 2011 | |
| N° Ref | RF 242319/10 |
| N° Registro | F 18977/11 |
| Firma Profesional | [Firma] |

FOLLETO DE INFORMACION PROFESIONAL

VESICARE

~~(succinato de solifenacina)~~ (solifenacina succinato)**1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*****Mecanismo de acción***

La solifenacina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos, selectivo para la vejiga urinaria sobre las glándulas salivales *in vivo*. Los receptores muscarínicos desempeñan un papel importante en varias funciones principales de mediación colinérgica, incluyendo las contracciones del músculo liso de la vejiga urinaria y la estimulación de la secreción salival.

Farmacocinética***Absorción***

Luego de la administración oral de Vesicare a voluntarios sanos, los niveles pico ($C_{máx}$) de solifenacina en plasma se alcanzaron en un lapso de 3 a 8 horas después de la administración y en un equilibrio dinámico que varió entre 32,3 y 62,9 ng/ml para los comprimidos de 5 y 10 mg de Vesicare, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta de la solifenacina es de aproximadamente 90%, y las concentraciones en plasma de solifenacina son proporcionales a la dosis administrada.

Efecto de los alimentos

Los alimentos no surten un efecto relevante sobre la farmacocinética de la solifenacina.

Distribución

La solifenacina está unida aproximadamente en un 98% (*in vivo*) a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida. La solifenacina se distribuye en alto grado a los tejidos y tiene un volumen medio de distribución en equilibrio dinámico de 600 l.

Metabolismo

La solifenacina se metaboliza ampliamente en el hígado. La principal vía de eliminación es mediante el CYP3A4; no obstante, existen vías metabólicas alternativas. Las principales rutas metabólicas de la solifenacina son mediante N-oxidación del anillo de quinuclidina y 4R-hidroxilación del anillo de tetrahydroisoquinolina. Se encontró un metabolito farmacológicamente activo (4R-hidroxi solifenacina), que se produce en concentraciones bajas y que es poco probable que contribuya en forma relevante a la actividad clínica, y tres metabolitos farmacológicamente inactivos (N-glucurónido y N-óxido y 4R-hidroxi-N-óxido de solifenacina) en plasma de seres humanos luego de la administración oral. La eliminación sistémica de la solifenacina es de 9,39 l/h. La vida media de la eliminación de la solifenacina luego de una dosificación crónica es de aproximadamente 45 a 68 horas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF242319/10

Reg. I.S.P. N° F-18977/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Excreción

Luego de la administración de 10 mg de ¹⁴C-succinato de solifenacina a voluntarios sanos, se recuperó el 69,2% de la radiactividad en la orina y el 22,5% en las heces, durante un lapso de 26 días. Se recuperó menos del 15% (como valor medio) de la dosis en la orina en forma de solifenacina intacta. Los principales metabolitos identificados en la orina fueron N-óxido de solifenacina, 4R-hidroxi solifenacina y 4R-hidroxi-N-óxido de solifenacina, y 4R-hidroxi solifenacina en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad

Los estudios de dosis múltiples de Vesicare en voluntarios adultos mayores (entre 65 y 80 años) mostraron que los valores de C_{máx}, ABC y t_{1/2} fueron entre 20 y 25% más altos, en comparación con los voluntarios más jóvenes (entre 18 y 55 años). (Vea **Uso en adultos mayores, niños y demás poblaciones especiales, Uso geriátrico.**)

Pedlátrica

No se ha establecido la farmacocinética de la solifenacina en pacientes pediátricos.

Sexo/raza: El sexo no influye en forma relevante sobre la farmacocinética de la solifenacina. La farmacocinética de la solifenacina no resulta influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Existe un aumento de 2,1 veces en el ABC y de 1,6 veces en el t_{1/2} de la solifenacina en pacientes con insuficiencia renal grave. No es recomendable administrar dosis de más de 5 mg de Vesicare a pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{cr} < 30 ml/min) (vea **Advertencias, Dosificación**).

Insuficiencia hepática

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con función hepática disminuida. Se observa un doble aumento en el t_{1/2} y del 35% del ABC de la solifenacina en 100 pacientes con insuficiencia hepática moderada. No es recomendable administrar dosis de más de 5 mg de Vesicare a pacientes con insuficiencia hepática moderada (escala Child-Pugh B). No se recomienda la administración de Vesicare a pacientes con insuficiencia hepática grave (escala Child-Pugh C) (vea **Advertencias, Dosificación**).

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de 10 y 30 mg de succinato de solifenacina en el intervalo QT al momento de concentración pico en plasma de solifenacina en un ensayo de dosis múltiples, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de manera positiva (400 mg de moxifloxacina). Los sujetos fueron aleatorizados a uno de dos grupos de tratamiento luego de recibir el placebo y moxifloxacina consecutivamente. Un grupo (n = 51) siguió adelante para completar 3 períodos adicionales consecutivos de dosificación con 10, 20 y 30 mg de solifenacina, mientras que el segundo grupo (n = 25) en paralelo completó una secuencia de placebo y moxifloxacina. Los sujetos del estudio eran mujeres voluntarias

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

entre 19 y 79 años. La dosis de 30 mg de succinato de solifenacina (tres veces más alta que la mayor dosis recomendada) se eligió para ser usada en este estudio porque da como resultado una exposición a la solifenacina que cubre las observadas al administrar conjuntamente 10 mg de Vesicare con potentes inhibidores del CYP3A4 (p. ej. 400 mg de ketoconazol).

Debido a la naturaleza de dosis consecutivas en aumento del estudio, las mediciones de ECG al inicio estuvieron separadas de la evaluación de QT final (del nivel de dosis de 30 mg) por 33 días.

La diferencia media desde el inicio en el ritmo cardíaco asociada con las dosis de 10 y 30 mg de succinato de solifenacina, en comparación con el placebo, fue de -2 y 0 latidos por minuto, respectivamente. Como se observó un efecto importante del período sobre el QTc, se analizaron los efectos del QTc utilizando la rama de control con placebo paralela, en vez del análisis intrapacientes previamente especificado. Los resultados representativos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Cambios del QTc en msec (90% IC) desde el inicio en T_{máx} (en relación al placebo)*

| Fármaco/dosis | Método de Fridericia (utilizando la diferencia media) |
|---------------------|--|
| Solifenacina, 10 mg | 2 (-3,6) |
| Solifenacina, 30 mg | 8 (4,13) |

*Los resultados que se muestran son los derivados de la porción de diseño paralelo del estudio y representan la comparación del Grupo 1 con los efectos del placebo coincidentes con el tiempo en el Grupo 2.

La moxifloxacina se incluyó como control positivo en este estudio y, dada la longitud del estudio, se evaluó su efecto sobre el intervalo QT en 3 sesiones diferentes. Los cambios medios restados del placebo (90% IC) en el QTcF para la moxifloxacina en las tres sesiones fueron 11 (7, 14), 12 (8, 17) y 16 (12, 21), respectivamente.

El efecto de prolongación del intervalo QT se mostró mayor en la dosis de 30 mg de solifenacina, en comparación con la dosis de 10 mg. Si bien el efecto estudiado de la dosis más alta de solifenacina (el triple de la dosis terapéutica máxima) no se mostró tan grande como el de la moxifloxacina de control positivo en su dosis terapéutica, los intervalos de confianza se superpusieron. Este estudio no fue diseñado para obtener conclusiones estadísticas directas entre los fármacos ni entre los niveles de dosis.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

Vesicare se evaluó en cuatro ensayos clínicos de doce semanas, doble ciegos, aleatorizados, controlados con placebo, de grupo paralelo y en varios centros, para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en pacientes con síntomas de micción frecuente,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF242319/10

Reg. I.S.P. N° F-18977/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

urgencia urinaria y/o urgencia o incontinencia mixta (con predominancia de urgencia). Los criterios para el ingreso exigieron que los pacientes tuvieran síntomas de vejiga hiperactiva durante 3 meses o más. Estos estudios incluyeron a 3027 pacientes (1811 tomando Vesicare y 1216 tomando placebo) y aproximadamente el 90% de dichos pacientes completó los estudios de 12 semanas. Dos de los cuatro estudios evaluaron las dosis de 5 y 10 mg de Vesicare, y los otros dos, sólo la dosis de 10 mg. Todos los pacientes que completaron los estudios de 12 semanas calificaron para ingresar a un estudio de extensión de etiqueta abierta, a largo plazo, y el 81% de los pacientes inscritos completó el período de tratamiento adicional de 40 semanas. La mayoría de los pacientes era caucásica (93%) y de sexo femenino (80%), con un promedio de edad de 58 años.

El criterio de valoración principal en los 4 ensayos fue el cambio medio desde el inicio hasta las 12 semanas en la cantidad de micciones en 24 horas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron un cambio medio desde el inicio hasta las 12 semanas en la cantidad de episodios de incontinencia en 24 horas y en el volumen promedio de orina evacuada por micción. La eficacia de Vesicare fue similar entre pacientes de todas las edades y sexos. La reducción promedio en la cantidad de micciones en 24 horas fue significativamente mayor en los grupos de 5 mg de Vesicare (2,3; $p < 0,001$) y de 10 mg de Vesicare (2,7; $p < 0,001$) en comparación con el placebo (1,4).

La reducción promedio en la cantidad de episodios de incontinencia en 24 horas fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento de 5 mg de Vesicare (1,5 $p < 0,001$) y de 10 mg de Vesicare (1,8; $p < 0,001$) en comparación con el placebo (1,1). El aumento promedio en el volumen evacuado por micción fue significativamente mayor en los grupos de 5 mg de Vesicare (32,3 ml; $p < 0,001$) y de 10 mg de Vesicare (42,5 ml; $p < 0,001$) en comparación con el placebo (8,5 ml).

3. INDICACIONES

Vesicare está indicado para el alivio de los síntomas de frecuencia urinaria, incontinencia o urgencia urinaria asociados con la vejiga hiperactiva.

4. CONTRAINDICACIONES

Vesicare está contraindicado para pacientes con retención urinaria, retención gástrica, glaucoma de ángulo estrecho no controlado, en hemodíalisis, miastenia gravis, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con inhibidor potente de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol y en pacientes que demostraron hipersensibilidad a la sustancia farmacéutica u otros componentes del producto.

5. ADMINISTRACIÓN

Se debe tomar Vesicare con líquidos y tragarlo entero. Vesicare se puede administrar con o sin alimentos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

6. DOSIFICACIÓN

La dosis recomendada de Vesicare es de 5 mg, una vez al día. Si la dosis de 5 mg se tolera bien, podrá aumentarse la dosis a 10 mg, una vez al día.

Ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal

No se recomienda una dosis diaria de más de 5 mg de Vesicare para los pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min).

Ajuste de dosis en casos de insuficiencia hepática

No se recomienda una dosis diaria de más de 5 mg de Vesicare para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (escala Child-Pugh B). No se recomienda el uso de Vesicare en pacientes con insuficiencia hepática grave (escala Child-Pugh C).

Ajuste de dosis por inhibidores del CYP3A4

Cuando se administre con dosis terapéuticas de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, no se recomienda una dosis diaria de Vesicare de más de 5 mg.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Obstrucción infravesical**

Vesicare, al igual que otros fármacos anticolinérgicos, debe administrarse con precaución a pacientes con obstrucción infravesical de relevancia clínica, debido al riesgo de retención urinaria.

Trastornos gastrointestinales obstructivos y movilidad gastrointestinal disminuida

Vesicare, al igual que otros anticolinérgicos, debe usarse con precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales obstructivos y movilidad gastrointestinal disminuida.

Angioedema

El angioedema con la obstrucción de las vías respiratorias se ha reportado en algunos pacientes que utilizan Vesicare. Si ocurre el angioedema, Vesicare debe ser interrumpido y una terapia y / o medidas necesarias deben ser prevista.

Glaucoma de ángulo estrecho controlado

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes bajo tratamiento por glaucoma de ángulo estrecho. (Vea **Contraindicaciones**)

Función renal disminuida

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con función renal disminuida. No es recomendable administrar dosis de más de 5 mg de Vesicare a pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min). (Vea **Características farmacológicas, Dosificación**)

Función hepática disminuida

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con función hepática disminuida. No es recomendable administrar dosis de más de 5 mg de Vesicare a pacientes con insuficiencia hepática moderada (escala Child-Pugh B). No se recomienda la administración de Vesicare a pacientes con insuficiencia hepática grave (escala Child-Pugh C). (Vea **Características farmacológicas, Dosificación**)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF242319/10

Reg. I.S.P. N° F-18977/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Pacientes con prolongación de QT congénita o adquirida

En un estudio del efecto de la solifenacina sobre el intervalo QT en 76 mujeres sanas (vea **Características farmacológicas, Electrofisiología cardíaca**), el efecto de prolongación de QT se mostró menor con 10 mg que con 30 mg de solifenacina (el triple de la dosis máxima recomendada), y el efecto de 30 mg de solifenacina no se mostró tan grande como el de la moxifloxacina de control positivo en su dosis terapéutica. Esta observación deberá tenerse en cuenta en decisiones clínicas para recetar Vesicare a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación de QT o a pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

El succinato de solifenacina resultó no mutagénico en la prueba de mutagénesis microbiana *in vitro* de *Salmonella typhimurium* o *Escherichia coli*, y en pruebas de aberración cromosómica en linfocitos de sangre humana periférica con o sin activación metabólica, o en las pruebas de micronúcleos *in vivo* en ratas.

No se encontró un aumento en los tumores luego de la administración de succinato de solifenacina a ratones macho y hembra, durante 104 semanas, en dosis de hasta 200 mg/kg/día (5 y 9 veces la exposición de las personas a la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD], respectivamente), y a ratas macho y hembra durante 104 semanas en dosis de hasta 20 y 15 mg/kg/día, respectivamente (menos de 1 vez la exposición a la MRHD).

El succinato de solifenacina no tuvo ningún efecto sobre la función reproductora, la fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano del feto en ratones macho y hembra tratados con 250 mg/kg/día (13 veces la exposición a la MRHD) de succinato de solifenacina, ni en ratas macho tratadas con 50 mg/kg/día (menos de 1 vez la exposición a la MRHD) y en ratas hembras tratadas con 100 mg/kg/día (1,7 veces la exposición a la MRHD) de succinato de solifenacina.

Embarazo, efectos teratogénicos, categoría del embarazo

Embarazo categoría C

Se han realizado estudios reproductivos en ratones, ratas y conejos. Luego de la administración oral de ¹⁴C-succinato de solifenacina a ratonas preñadas, se demostró que el material relacionado con el fármaco atravesó la barrera placentaria. No se observaron embriotoxicidad ni teratogenia en ratonas tratadas con 30 mg/kg/día (1,2 veces la exposición a la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD]). La administración de succinato de solifenacina a ratonas preñadas en dosis de 100 mg/kg y mayores (3,6 veces la exposición a la MRHD), durante el período principal de desarrollo orgánico dio como resultado una disminución del peso corporal del feto. La administración de 250 mg/kg (7,9 veces la exposición a la MRHD) a ratonas preñadas dio como resultado un aumento en la incidencia de paladar hendido. Las exposiciones dentro

6 de 12

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

del útero y durante la lactancia a dosis maternas de succinato de solifenacina de 100 mg/kg/día y mayores (3,6 veces la exposición a la MRHD) resultó en una menor supervivencia periparto y posnatal, reducciones en el aumento de peso corporal y retrasos del desarrollo físico (apertura de ojos y evidencia vaginal). También se observó un aumento del porcentaje de machos en camadas de crías expuestas a dosis maternas de 250 mg/kg/día. No se observaron efectos embriotóxicos en ratas en dosis de hasta 50 mg/kg/día (menos de 1 vez la exposición a la MRHD) ni en conejos en dosis de hasta 50 mg/kg/día (1,8 veces la exposición a la MRHD). No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios reproductivos en animales no siempre predicen la respuesta humana, sólo debe usarse Vesicare durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y alumbramiento

No se ha estudiado el efecto de Vesicare sobre el trabajo de parto y el alumbramiento en seres humanos.

No hubo efectos sobre el parto natural en ratonas tratadas con 30 mg/kg/día (1,2 veces la exposición a la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD]). La administración de succinato de solifenacina en dosis de 100 mg/kg/día (3,6 veces la exposición a la MRHD) o más, aumentó la mortalidad periparto de las crías.

Madres que amamantan

Luego de la administración oral de ¹⁴C-succinato de solifenacina a ratones lactantes, se detectó radiactividad en la leche materna. No se realizaron observaciones negativas en ratonas tratadas con 30 mg/kg/día (1,2 veces la exposición a la dosis máxima recomendada para seres humanos [MRHD]). Las crías de ratonas tratadas con 100 mg/kg/día (3,6 veces la exposición a la MRHD) o más, mostraron una reducción en el peso corporal, mortalidad de crías posparto o retrasos en la aparición de reflejos y desarrollo físico durante el período de lactancia.

Se ignora si la solifenacina se excreta en la leche materna de las mujeres. Como muchos fármacos se excretan a través de la leche materna de las mujeres, no se debe administrar Vesicare durante la lactancia. Es preciso tomar una decisión respecto a dejar de amamantar o dejar de administrar Vesicare a madres que amamantan.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

Como Vesicare puede provocar visión borrosa, se recomienda a los pacientes tener cuidado al decidir participar en actividades potencialmente peligrosas hasta que se haya determinado el efecto del fármaco sobre la visión del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF242319/10

Reg. I.S.P. N° F-18977/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

8. USO EN ADULTOS MAYORES, NIÑOS Y DEMÁS POBLACIONES ESPECIALES

Uso geriátrico

En estudios clínicos controlados con placebo, se observaron una seguridad y una eficacia similares entre los pacientes mayores (623 pacientes \geq 65 años de edad y 189 pacientes \geq 75 años de edad) y los pacientes menores (1188 pacientes $<$ 65 años) tratados con Vesicare (vea **Características farmacológicas, Farmacocinética en poblaciones especiales**).

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Vesicare en pacientes pediátricos.

Función renal disminuida

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con función renal disminuida. (Vea **Características farmacológicas, Dosificación**)

Función hepática disminuida

Vesicare debe usarse con precaución en pacientes con función hepática disminuida. (Vea **Características farmacológicas, Dosificación**)

9. INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Interacciones entre un fármaco y otro

Fármacos metabolizados por el citocromo P450

En concentraciones terapéuticas, la solifenacina y sus metabolitos (N-glucuronido, N-óxido y 4R-hidroxi-N-óxido de solifenacina, 4-R-hidroxi solifenacina) no inhiben a los CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4 derivados de microsomas hepáticos humanos. Por lo tanto, el succinato de solifenacina se puede administrar conjuntamente con fármacos que se someten a metabolismos mediados por CYP.

Inhibidores del CYP3A4

Los estudios de metabolismo del fármaco *in vitro* han demostrado que la solifenacina es un sustrato del CYP3A4. Los inductores o inhibidores del CYP3A4 podrían alterar la farmacocinética de la solifenacina.

Estudios de interacción con ketoconazol

Luego de la administración de 10 mg de Vesicare en presencia de 400 mg de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, la C_{\max} media y la ABC de la solifenacina aumentaron 1,5 y 2,7 veces, respectivamente. Por lo tanto, no se recomienda excederse de una dosis diaria de Vesicare de 5 mg al administrarlo junto a dosis terapéuticas de ketoconazol de hasta 400 mg diarios u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (vea **Dosificación**).

Anticonceptivos orales

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

En presencia de la solifenacina, no se observan cambios significativos en las concentraciones en plasma de anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levogestrel, ambos sustratos del CYP3A4).

Warfarina

El succinato de solifenacina no tiene efectos relevantes sobre la farmacocinética de R-warfarina (sustrato para CYP3A4) ni de S-warfarina (sustrato para CYP2C9), ni sobre su efecto sobre el tiempo de protrombina.

Digoxina

El succinato de solifenacina no tiene efectos relevantes sobre la farmacocinética de la digoxina (0,125 mg/día) en sujetos sanos.

10. REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad de Vesicare en 1811 pacientes en ensayos aleatorizados controlados con placebo. Los efectos secundarios esperados de los agentes antimuscarínicos son boca seca, estreñimiento, visión borrosa (anomalías de adaptación), retención de orina y sequedad en los ojos. Los eventos adversos más comunes manifestados en pacientes tratados con Vesicare fueron boca seca y estreñimiento, y la incidencia de estos efectos secundarios fue más alta en el grupo de dosis de 10 mg que en el de 5 mg.

En los cuatro ensayos clínicos doble ciegos de 12 semanas, se presentaron tres eventos adversos intestinales graves en los pacientes, todos tratados con 10 mg de Vesicare (un fecaloma, una obstrucción de colon y una obstrucción intestinal). El índice general de eventos adversos graves en los ensayos doble ciegos fue de 2%. Se manifestó edema angioneurótico en un paciente que tomaba 5 mg de Vesicare. En comparación con las doce semanas de tratamiento con Vesicare, la incidencia y la gravedad de los eventos adversos fueron similares en los pacientes que siguieron tomando el fármaco hasta por 12 meses. El motivo más frecuente de suspensión debido a un evento adverso fue la sequedad bucal, con un índice de 1,5%. Otros eventos adversos, independientemente de la causalidad, que fueron reportados en ensayos aleatorizados y controlados con placebo con una incidencia mayor que en el grupo de placebo y en el 1% o más de los pacientes tratados con 5 ó 10 mg de Vesicare una vez al día hasta por 12 semanas fueron: náuseas, dispepsia, dolor en la parte superior del abdomen, vómitos, infecciones de las vías urinarias, gripe, faringitis, mareos, edema en los miembros inferiores, fatiga, depresión, tos e hipertensión.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): boca seca

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, visión borrosa.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): ardor de estomago, garganta seca, infecciones de las vías urinarias, cistitis, somnolencia, percepción anormal del gusto, ojos secos, cansancio, edema periférico, sequedad nasal, piel seca, dificultad de micción.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF242319/10

Reg. I.S.P. N° F-18977/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): obstrucción colónica (obstrucción del intestino que puede provocar dolor, tensión abdominal y estreñimiento), impactación fecal (acumulación de heces), y retención urinaria.

Muy raros ($< 1/10.000$): alucinaciones, mareo, dolor de cabeza, vómitos, picor, erupción cutánea, urticaria.

Vigilancia posterior a la comercialización

Se han reportado los siguientes eventos vinculados con el uso de solifenacina en la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo: *Generales:* edema periférico, reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema, erupción, prurito y urticaria; *del sistema nervioso central:* dolor de cabeza, vómitos, mareos, confusión, alucinaciones, y somnolencia; *cardiovasculares:* prolongación de QT, torsade de pointes (taquicardia ventricular amenazante). Como estos eventos reportados espontáneamente provienen de la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo, la frecuencia de los eventos y el rol de la solifenacina en su origen no se pueden determinar de manera confiable.

ATENCIÓN: este es un medicamento nuevo, y si bien los ensayos han demostrado una eficacia y seguridad aceptables para la comercialización, pueden haber efectos indeseados y desconocidos. Si este fuera el caso, infórmelo a su médico.

11. SOBREDOSIS

Aguda

La sobredosis con Vesicare puede resultar, potencialmente, en graves efectos anticolinérgicos que deben tratarse en consecuencia. La dosis más alta de succinato de solifenacina administrada accidentalmente a un paciente individual fue de 280 mg en un período de 5 horas, lo que dio como resultado cambios del estado mental que no requirieron hospitalización.

Crónica

Se presentaron efectos secundarios anticolinérgicos intolerables (pupilas fijas y dilatadas, visión borrosa, prueba talón-dedo del pie fallida, temblores y piel seca), el día 3 en voluntarios normales que tomaban 50 mg diarios (5 veces la dosis terapéutica máxima recomendada), que se resolvieron en un lapso de 7 días luego de la discontinuación del fármaco.

Tratamiento de la sobredosis

En caso de sobredosis de Vesicare, aplique un tratamiento de lavado gástrico y carbón activado. Los efectos anticolinérgicos deben tratarse en consecuencia. También se recomienda un control mediante ECG.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg****12. INFORMACION GENERAL****Aspecto físico y presentaciones**

Vesicare 5 mg comprimidos son comprimidos redondos, de color amarillo marcados con el logotipo de la empresa y el código "150" en el mismo lado

Vesicare 10 mg comprimidos son comprimidos redondos, rosa marcados con el logotipo de la empresa y el código "151" en el mismo lado.

Vesicare 5 mg y 10 mg comprimidos se suministran en blisters, caja de 3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 o 100. No todos los tamaños de envase pueden comercializarse en todos los países.

Forma Farmacéutica y Composición

Cada comprimido de Vesicare contiene 5 ó 10 mg de succinato de solifenacina y está formulado para ser administrado en forma oral. Además del ingrediente activo, succinato de solifenacina, cada comprimido de Vesicare también contiene los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, hipromelosa 2910, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol 8000 y dióxido de titanio con óxido férrico amarillo (comprimido de Vesicare de 5 mg) u óxido férrico rojo (comprimido de Vesicare de 10 mg).

Conservación

Vesicare debe ser conservado a temperatura ambiente, en su estuche original y al abrigo de la luz y el calor. Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en un lugar seco.

13. REFERENCIA LEGAL**Importado y distribuido por:****Chile:**

ITF-LABOMED FARMACEUTICA Ltda.

Av. Eduardo Frei M. (Panamericana Norte Km 21,5) Santiago.

Reg. I.S.P.N°: XXXXX

Presentaciones disponibles: XXXXXXXXXXXXXXXX

México:

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.

López Mateos 68 Cuajimalpa 05000 México, D.F.

® Marca Registrada Reg. No. 628M2005 SSA IV

Presentaciones disponibles: XXXXXXXXXXXXXXXX

Perú:

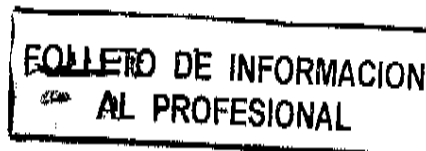
Albis S.A.

Los negocios 185 – Lima 34 RUC 20418140551

Q.F. Regente: Dra. Zoila Gallegos S.

R.S. N°E-17780 y R.S. N°E-17811

Presentaciones disponibles: XXXXXXXXXXXXXXXX



Ref.: RF242319/10 Reg. I.S.P. N° F-18977/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VESICARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Elaborado por:
Astellas Pharma Europe B.V.
Hogemaat 2, 7942 JG Meppel
NI-7942JC - Holanda
Este folleto ha sido aprobado en: XXXXXX 2010

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**