

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lyrinel® 5 mg Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Lyrinel® 10 mg Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης
Lyrinel® 15 mg Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής οξυβουτινίνης
Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής οξυβουτινίνης
Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg υδροχλωρικής οξυβουτινίνης
Για τα έκδοχα βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Lyrinel 5 mg: Στρογγυλά κίτρινου χρώματος δισκία στα οποία αναγράφεται η ένδειξη « 5 XL » με μαύρο μελάνι.

Lyrinel 10mg: Στρογγυλά ροζ χρώματος δισκία στα οποία αναγράφεται η ένδειξη « 10 XL » με μαύρο μελάνι.

Lyrinel 15 mg: Στρογγυλά γκριζου χρώματος δισκία στα οποία αναγράφεται η ένδειξη « 15 XL » με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη συμπτωματική θεραπεία της επιτακτικής ακράτειας ούρων ή της συχνουρίας που σχετίζεται με επιτακτική ούρηση όπως παρουσιάζεται στους ασθενείς με ασταθή ουροδόχο κύστη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία (ενήλικες και ηλικιωμένοι)

Αρχική δόση: η συνιστώμενη αρχική δόση είναι ένα δισκίο των 5 mg μία φορά ημερησίως.

Δόση συντήρησης/ προσαρμογή δόσης: προκειμένου να επιτευχθεί δόση συντήρησης με την καλύτερη αναλογία αποτελεσματικότητας και ανοχής, μετά από διάστημα τουλάχιστον μίας εβδομάδας με 5 mg ημερησίως, η δόση του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί στα 10 mg μια φορά ημερησίως και να ακολουθήσουν σταδιακές αυξήσεις ή μειώσεις κατά 5 mg/ημέρα. Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μια εβδομάδα ανάμεσα στις αλλαγές της δόσης.

Μέγιστη δόση: σε ασθενείς που χρήζουν υψηλότερη δόση, η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα οξυβουτινίνη άμεσης αποδέσμευσης, πρέπει να αξιολογούνται κλινικά για την επιλογή της κατάλληλης δόσης Lyginel. Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται με γνώμονα την επιλογή της ελάχιστης δυνατής δόσης που θα μπορεί να επιτύχει την καλύτερη αναλογία αποτελεσματικότητας και ανοχής και λαμβάνοντας υπόψη την ταυτόχρονα χορηγούμενη δόση του φαρμάκου άμεσης αποδέσμευσης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lyginel δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 χρόνων.

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Lyginel σε παιδιά.

Τρόπος χορήγησης

Το Lyginel πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με τη λήψη υγρών και δεν πρέπει να μασιέται, να τεμαχίζεται ή να θρυμματίζεται.

Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι η μεμβράνη των δισκίων μπορεί να διαπεράσει την γαστρεντερική οδό παραμένοντας αμετάβλητη. Αυτό δεν επηρεάζει το βαθμό αποτελεσματικότητας του προϊόντος.

Το Lyginel μπορεί να χορηγείται ανεξαρτήτως των γευμάτων (βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην οξυβουτινίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή αβαθής πρόσθιος θάλαμος
- Βαρεία μυασθένεια (Myasthenia gravis)
- Ασθενείς με κατακράτηση ούρων
- Βλάβη με γαστρεντερική απόφραξη, παραλυτικός ειλεός ή εντερική ατονία
- Σοβαρή ελκώδης κολίτιδα

Τοξικό μέγακολο

Συχνουρία και νυκτουρία εξαιτίας καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση της οξυβουτινίνης σε αδύναμους ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στη δράση της, σε ασθενείς με διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας, ιδιαίτερα γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, καθώς και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση οξυβουτινίνης σε ασθενείς με κλινικά σημαντική απόφραξη εκροής της ουροδόχου κύστης δεδομένου ότι τα αντιχολινεργικά φάρμακα μπορεί να επιδεινώσουν την εκροή της ουροδόχου κύστης και να προκαλέσουν κατακράτηση.

Εάν είναι παρούσα ουρολοίμωξη, πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία.

Η οξυβουτινίνη μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα του υπερθυρεοειδισμού, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, των καρδιακών αρρυθμιών, της ταχυκαρδίας, της υπέρτασης και της υπερτροφίας του προστάτη.

Όταν η οξυβουτινίνη χορηγείται σε ασθενείς με πυρετό ή κατά την περίοδο υψηλών κλιματολογικών θερμοκρασιών μπορεί να προκαλέσει εξάντληση από θερμοπληξία λόγω της μειωμένης εφίδρωσης.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Η οξυβουτινίνη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της έκκρισης σιέλου η οποία μπορεί να προκαλέσει τερηδόνα, περιοδοντίτιδα ή στοματική καντιντίαση.

Επειδή η οξυβουτινίνη μπορεί να προκαλέσει γλαύκωμα κλειστής γωνίας, η οπτική οξύτητα και η ενδοοφθάλμια πίεση θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει συμβουλευόμαστε να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή αμέσως, εάν παρουσιάσουν αιφνίδια απώλεια της οπτικής οξύτητας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση οξυβουτινίνης με άλλα αντιχολινεργικά φάρμακα ή με φάρμακα με αντιχολινεργική δράση, όπως η αμανταδίνη και άλλα αντιχολινεργικά αντιπαρκινσονιακά φάρμακα (π.χ. biperiden, levodopa), αντισταμινικά, αντιψυχωσικά (π.χ. φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες, κλοζαπίνη), κινιδίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ατροπίνη, και συγγενείς ενώσεις όπως ατροπινικά αντισπασμωδικά, διπυριδαμόλη, μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα ή τη σοβαρότητα της ξηρότητας του στόματος, της δυσκοιλιότητας και της υπνηλίας.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες μπορεί δυνητικά να μεταβάλλουν την απορρόφηση μερικών ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων εξαιτίας της αντιχολινεργικής δράσης στη γαστρεντερική κινητικότητα. Επίσης μπορεί να ανταγωνίζονται τις γαστρεντερικές προκινητικές δράσεις της μετοκλοπραμίδης και δομπεριδόνης. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ προκινητικών και οξυβουτινίνης.

Τα υπογλώσσια νιτρώδη μπορεί να μην είναι εφικτό να διαλυθούν κάτω από τη γλώσσα, εξαιτίας της ξηρότητας του στόματος, έχοντας σαν αποτέλεσμα μειωμένη θεραπευτική δράση.

Η οξυβουτινίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 ισοένζυμο CYP3A4. Οι μέσες συγκεντρώσεις του χλωριδίου της οξυβουτινίνης ήταν περίπου δύο φορές μεγαλύτερες όταν το Lyginel χορηγήθηκε ταυτόχρονα με κετοконаζόλη, ένα ισχυρό αναστολέα CYP3A4. Άλλοι αναστολείς του ενζυμικού κυτοχρωμικού συστήματος P450 3A4, όπως οι αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. ιτρακοναζόλη και φλουκοναζόλη) ή τα αντιβιοτικά μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη) μπορεί να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της οξυβουτινίνης. Η κλινική συσχέτιση μιας τέτοιας πιθανής αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Απαιτείται προσοχή όταν συγχωρηγούνται τέτοια φάρμακα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της οξυβουτινίνης στις έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν μικρή αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Lyginel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Γαλουχία

Όταν η οξυβουτινίνη λαμβάνεται στην περίοδο της γαλουχίας, μικρή ποσότητα της απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται η χορήγηση της οξυβουτινίνης κατά τη γαλουχία.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Επειδή η οξυβουτινίνη μπορεί να προκαλέσει νωθρότητα και θαμπή όραση, ο ασθενής πρέπει να είναι προσεχτικός όταν ασχολείται με δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική εγρήγορση όπως η οδήγηση, ο χειρισμός μηχανημάτων ή άλλες δραστηριότητες που ενέχουν κινδύνους ενώ λαμβάνει το φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις κλινικές μελέτες με το Lyginel (n=1006) οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν κυρίως εξαιτίας της αντιχολινεργικής δράσης της οξυβουτινίνης. Όπως και με άλλα σκευάσματα οξυβουτινίνης, η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ξηρότητα στόματος.

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές >10%, Συχνές >1% έως <10%, Ασυνήθεις >0,1% έως <1%, Σπάνιες >0,01% έως < 0,1%, Πολύ σπάνιες <0,01%.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: Σπάνιες: λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία.

Καρδιακές διαταραχές: Συχνές: αίσθημα παλμών. Ασυνήθεις: ταχυκαρδία. Σπάνιες: αρρυθμία, κολπική αρρυθμία, βραδυκαρδία, αποκλεισμός του κλάδου του δεματίου του His (bundle brunch block), κομβική αρρυθμία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές.

Διαταραχές των οφθαλμών: Συχνές: θάμβος όρασης, ξηρότητα οφθαλμού. Ασυνήθεις: επιπεφυκίτιδα. Σπάνιες: διπλωπία, γλαύκωμα, φωτοφοβία.

Γαστρεντερικές διαταραχές: Πολύ συχνές: ξηρότητα στόματος. Συχνές: δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακός πόνος, δυσγευσία, μετεωρισμός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Ασυνήθεις: δυσφαγία, έμετος, στοματική εξέλκωση, διάταση κοιλίας, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα. Σπάνιες: ανωμαλία κοπράνων, επίκτητη οισοφαγική στένωση, γαστρίτιδα, ιογενής γαστρεντερίτιδα, κήλη, διαταραχές του ορθού, γαστρική ατονία, διαταραχές της γλώσσας, οίδημα της γλώσσας.

Γενικές διαταραχές: Συχνές: αδυναμία, ξηρότητα βλεννογόνου. Ασυνήθεις: θωρακικό άλγος, άλγος, δίψα. Σπάνιες: ρίγος, εμπύρετη κατάσταση, γριπώδες σύνδρομο, αδιαθεσία, πυελικό άλγος.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Σπάνιες: υπερευαισθησία

Εξετάσεις: Ασυνήθεις: παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη ουρία στο αίμα, αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα. Σπάνιες: αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στο αίμα, αυξημένη δυσυδρογενάση της λακτάσης (LDH) στο αίμα, αυξημένη ασπαρτική

αμινοτρανσφεράση στο αίμα, αυξημένη αμινοτρανφεράση της αλανίνης στο αίμα.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Συχνές: περιφερικό οίδημα. Ασυνήθεις: ανορεξία, οίδημα, αφυδάτωση, υπεργλυκαιμία. Σπάνιες: αυξημένη όρεξη.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών: Ασυνήθεις: μυϊκές κράμπες, ραχιαίο άλγος, μυαλγία. Σπάνιες: αρθραλγίες, αρθρίτιδα.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Συχνές: υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, αϋπνία, νευρικότητα, σύγχυση. Ασυνήθεις: μη φυσιολογικά όνειρα, παραισθησία, ίλιγγος. Σπάνιες: υπέρταση, τρόμος, εμβοή.

Ψυχιατρικές διαταραχές: Ασυνήθεις: άγχος, κατάθλιψη.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος: Συχνές: διαταραχές της ούρησης, υπολειπόμενος όγκος ούρησης, κατακράτηση ούρων, ουρολοίμωξη, δυσουρία. Ασυνήθεις: αυξημένη συχνότητα ούρησης, κυστίτιδα, διαταραχές των ουρητήρων, αιματουρία, νυκτουρία, πουρία, επείγουσα ανάγκη ούρησης. Σπάνιες: ακράτεια ούρων, μη φυσιολογική ούρηση, ουρογεννητική διαταραχή.

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών: Ασυνήθεις: άλγος των μαστών, κολπίτιδα. Σπάνιες: αιδοιοκολπική διαταραχή, διαταραχές του τραχήλου της μήτρας, γεννητικό απέκκριμμα.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές: Συχνές: φαρυγγίτιδα. Ασυνήθεις: βήχας, ρινίτιδα, βραχνάδα, ρινορραγία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, δύσπνοια, παραρρινοκολπίτιδα. Σπάνιες: βρογχίτιδα, λαρυγγίτιδα, λαρυγγικό οίδημα, αναπνευστική διαταραχή, αυξημένος σίελος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές: ξηρότητα δέρματος. Ασυνήθεις: κνησμός, εξάνθημα, ακμή, κνίδωση, οίδημα προσώπου, αλωπεκία, έκζεμα, διαταραχές των νυχιών, αποχρωματισμός δέρματος, ανίδρωση. Σπάνιες: διαταραχές των μαλλιών, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κοκκίωμα, αυξημένη εφίδρωση, αντίδραση φωτοευαισθησίας.

Αγγειακές διαταραχές: Ασυνήθεις: υπέρταση, αγγειοδιαστολή, ημικρανία. Σπάνιες: υπόταση, φλεβίτιδα, εκχύμωση.

Στις κλινικές μελέτες, η ξηροστομία αναφέρθηκε σε μικρότερη συχνότητα με τη χορήγηση του Lyginel σε σχέση με τη χορήγηση προϊόντων οξυβουτινίνης άμεσης αποδέσμευσης.

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν δοσο-εξαρτώμενες. Στους ασθενείς που έπρεπε να λάβουν τελικές δόσεις των 5 ή 10 mg Lyginel, η σχετική συχνότητα εμφάνισης ξηροστομίας που σημειώθηκε σε κάθε δόση ήταν 1,8 φορές χαμηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη συχνότητα στους ασθενείς που έπρεπε να λάβουν δόσεις μεγαλύτερες των 10 mg.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Lyginel:

Πρόσθετες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του χλωριδίου οξυβουτινίνης σε παγκόσμιο επίπεδο περιλαμβάνουν ψευδαισθήσεις,

σπασμούς και δυσλειτουργία της στύσεως.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται σε περίπτωση υπερδοσολογίας με οξυβουτινίνη είναι η επιδείνωση των συνήθων διαταραχών του ΚΝΣ (από την ανησυχία και την έντονη διέγερση στην ψυχωσική συμπεριφορά), κυκλοφορικές μεταβολές (έξαψη, πτώση της πίεσης αίματος, κυκλοφορική ανεπάρκεια κ.λ.π.), αναπνευστική ανεπάρκεια, παράλυση και κώμα.

Τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν είναι:

- 1) χορήγηση ενεργού άνθρακα
- 2) βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση φυσοστιγμίνης:

Ενήλικες: βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση 0,5- 2.0 mg, επαναλαμβανόμενη μετά από 5 λεπτά εφόσον χρειάζεται, με μέγιστη δόση τα 5 mg.

Ο πυρετός πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, με χλιαρές κομπρέσες ή παγοκύστη.

Όταν προκαλείται έκδηλη ανησυχία ή διέγερση, θα πρέπει να χορηγούνται 10 mg διαζεπάμης με ενδοφλέβια χορήγηση. Η ταχυκαρδία αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση προπρανολόλης και η κατακράτηση ούρων με καθετηριασμό.

Στην περίπτωση που οι επιδράσεις, παρόμοιες με αυτές του κουραρίου, εξελιχθούν σε παράλυση των αναπνευστικών μυών, απαιτείται μηχανική αναπνευστική υποστήριξη.

Η συνεχόμενη απελευθέρωση της οξυβουτινίνης από το Lyginel πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον για 24 ώρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σπασμολυτικά ουροποιητικού.

Κωδικός ATC: G04B D04.

Μηχανισμός δράσης: η οξυβουτινίνη δρα ως ανταγωνιστής της ακετυλοχολίνης στους μετα-γαγγλιακούς μουσκαρινικούς υποδοχείς, έχοντας σαν αποτέλεσμα την χάλαση των λείων μυών της ουροδόχου κύστης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: σε ασθενείς με υπερβολικά δραστήρια ουροδόχο κύστη, η οποία χαρακτηρίζεται από αστάθεια ή υπεραντανακλαστικότητα του εξωστήρα μυός, οι κυστεομετρικές μελέτες απέδειξαν ότι η οξυβουτινίνη αυξάνει τη μέγιστη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και αυξάνει τον όγκο για την πρώτη σύσπαση του εξωστήρα μυός. Έτσι, η οξυβουτινίνη μειώνει την επιτακτική ούρηση και τη συχνότητα των επεισοδίων ακράτειας και της εκούσιας ούρησης.

Η οξυβουτινίνη είναι ένα ρακεμικό (50:50) μίγμα των R- και S- ισομερών. Η αντιμουσκαρινική δράση βασίζεται κυρίως στο R- ισομερές. Το R- ισομερές της

οξυβουτυνίνης παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους M_1 και M_3 μουσκαρινικούς υποτύπους (που βρίσκονται κυρίως στον εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστης και στην παρωτίδα) σε σχέση με τον M_2 υποτύπο (που βρίσκεται κυρίως στον καρδιακό ιστό). Ο ενεργός μεταβολίτης, N-δεσαιθυλοξυβουτυνίνη, παρουσιάζει φαρμακολογική δράση στον ανθρώπινο εξωστήρα μυ που είναι παρόμοια με αυτή της οξυβουτυνίνης *in vitro*, αλλά έχει μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης με τον παρωτιδικό ιστό σε σχέση με την οξυβουτυνίνη. Η μορφή της ελεύθερης βάσης της οξυβουτυνίνης είναι φαρμακολογικά ισοδύναμη με το υδροχλωρίδιο της οξυβουτυνίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης Lyginel, οι συγκεντρώσεις της οξυβουτυνίνης στο πλάσμα αυξάνονται μέσα σε 4 με 6 ώρες. Εν συνεχεία, οι συγκεντρώσεις παραμένουν σταθερές για μέγιστο διάστημα 24 ωρών και έτσι μειώνονται οι διακυμάνσεις ανάμεσα στα μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα συγκεντρώσεων οι οποίες συνδέονται με τα σκευάσματα οξυβουτυνίνης άμεσης αποδέσμευσης.

Συγκριτικά με την οξυβουτυνίνη άμεσης αποδέσμευσης, οι σχετικές βιοδιαθεσιμότητες της R-οξυβουτυνίνης και της S-οξυβουτυνίνης του Lyginel είναι 156% και 187% αντίστοιχα. Με μια εφάπαξ δόση Lyginel των 10 mg, τα μέγιστα επίπεδα συγκεντρώσεων της R-οξυβουτυνίνης και της S-οξυβουτυνίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 12,7±5,4 και 11,8±5,3 ώρες αντίστοιχα, είναι 1,0±0,6 και 1,8±1,0 ng/ml και τα χρονικά προφίλ των συγκεντρώσεων των δύο εναντιομερών στο πλάσμα παρουσιάζουν παρόμοιο σχήμα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κατά την απέκκριση είναι 13,2±10,3 ώρες για την R-οξυβουτυνίνη και 12,4±6,1 ώρες για την S-οξυβουτυνίνη.

Οι συγκεντρώσεις της οξυβουτυνίνης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται κατά την 3^η Ημέρα της επαναλαμβανόμενης χορήγησης Lyginel, χωρίς να παρατηρείται μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους τόσο της οξυβουτυνίνης όσο και της δεσαιθυλοξυβουτυνίνης μέσα στο χρόνο.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της οξυβουτυνίνης και της δεσαιθυλοξυβουτυνίνης (C_{max} και AUC) είναι ανάλογες των δόσεων κατόπιν χορήγησης 5-20 mg Lyginel.

Η φαρμακοκινητική δράση του Lyginel ήταν παρόμοια σε όλους τους ασθενείς που αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης, ανεξαρτήτως φύλου ή ηλικίας και δεν επηρεάστηκε από τα γεύματα.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των δισκίων Lyginel δεν έχουν ερευνηθεί σε παιδιά ούτε και σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια.

Η οξυβουτυνίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, κυρίως μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450, και συγκεκριμένα του CYP3A4 που βρίσκεται ως επί το πλείστον στο ήπαρ και στο εντερικό τοίχωμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της οξυβουτυνίνης άμεσης αποδέσμευσης έχει υπολογιστεί ότι είναι 2-11%. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 5 mg οξυβουτυνίνης, η κάθαρση και ο όγκος κατανομής έχει υπολογιστεί ότι είναι 26 L/h και 193 L, αντίστοιχα. Λιγότερο από το 0,1% της χορηγούμενης δόσης εκκρίνεται στα ούρα αμετάβλητο. Στα προϊόντα μεταβολισμού συμπεριλαμβάνεται το φαρμακολογικά ανενεργό φαινυλκυκλοεξυλγλυκολικό οξύ, και η φαρμακολογικά ενεργή δεσαιθυλοξυβουτυνίνη. Κατόπιν της χορήγησης του Lyginel,

οι περιοχές κάτω από τις συγκεντρώσεις της R- και S-δεσαιοθυλοξυβουτινίνης στο πλάσμα είναι το 73% και το 92% αντίστοιχα αυτών που παρατηρούνται με τα σκευάσματα οξυβουτινίνης άμεσης αποδέσμευσης.

Δεν είναι γνωστή η δέσμευση της οξυβουτινίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Τα προκλινικά στοιχεία με βάση τις μελέτες οξείας τοξικότητας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, γενετοξικότητας, καρκινογένεσης και τοπικής τοξικότητας δεν αποκαλύπτουν κανέναν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο. Σε μια μελέτη γονιμότητας με χορήγηση ενδοφλέβιας οξυβουτινίνης σε αρουραίους, η γονιμότητα των θηλέων παρουσίασε βλάβη, ενώ δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στα αρσενικά ζώα. Σε μια εμβρυοτοξική μελέτη σε κουνέλια παρατηρήθηκαν οργανικές ανωμαλίες παρουσία μητρικής τοξικότητας σε δόση 0,4 mg/kg/ημέρα υποδορίας. Δεν είναι γνωστή η συσχέτιση με την ασφάλεια στους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

5 mg

Butylhydroxytoluene (E321), cellulose acetate, hypromellose, macrogol 3350, magnesium stearate, polyethylene oxide, sodium chloride, black iron oxide (E172), ferric oxide yellow (E172) και lactose anhydrous.

Film coat: ferric oxide yellow (E172), hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80 και titanium dioxide (E171)

Printing Ink: black iron oxide (E172), hypromellose, και propylene glycol.

10 mg

Butylhydroxytoluene (E321), cellulose acetate, hypromellose, macrogol 3350, magnesium stearate, polyethylene oxide, sodium chloride, black iron oxide (E172), ferric oxide red (E172) και lactose anhydrous.

Film coat: ferric oxide red (E172), hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80 και titanium dioxide (E171)

Printing Ink: black iron oxide (E172), hypromellose, και propylene glycol.

15 mg

Butylhydroxytoluene (E321), cellulose acetate, hypromellose, macrogol 3350, magnesium stearate, polyethylene oxide, sodium chloride, black iron oxide (E172), και lactose anhydrous.

Film coat: black iron oxide (E172), hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80 και titanium dioxide (E171)

Printing Ink: black iron oxide (E172), hypromellose και propylene glycol.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια Ζωής

5 mg

24 μήνες

10mg & 15 mg

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη

Να φυλάσσεται ο περιέκτης καλά κλεισμένος, για προστασία από την υγρασία. Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας, με πώμα ασφαλείας (πολυπροπυλένιο) για παιδιά και αποξηραντική ουσία.

Συσκευασίες των 3, 7, 10, 14, 30, 50, 60, 90 ή 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα.
Τηλ: 210 8090000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5 mg: 29751/10.05.2006

10 mg: 29752/10.05.2006

15 mg: 29753/10.05.2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

16.2.2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Μάιος 2006

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Χορηγείται με ιατρική συνταγή