

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Solifenacin/Sandoz 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Solifenacin/Sandoz 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης, που αντιστοιχούν σε 3,8 mg σολιφενασίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 49,04 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης, που αντιστοιχούν σε 7,5 mg σολιφενασίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 98,09 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Ανοιχτό κίτρινο, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με το ανάγλυφο διακριτικό 05 στη μία όψη του.

Ανοιχτό ροζ, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με το ανάγλυφο διακριτικό 10 στη μία όψη του και εγκοπή στην άλλη όψη του.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία επιτακτικού τύπου ακράτειας ούρων και/ή συχνουρίας και επιτακτικής έπειξης για ούρηση, όπως μπορεί να παρουσιασθεί σε ασθενείς με σύνδρομο υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες, περιλαμβανομένων των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης άπαξ ημερησίως. Εάν χρειάζεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης άπαξ ημερησίως.

Ειδικός πληθυσμός:

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Επομένως, το Solifenacin/Sandoz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 30 mL/min). Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) πρέπει να ακολουθούν τη θεραπευτική αγωγή με προσοχή και να μη λαμβάνουν περισσότερο από 5 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμολογία 7 έως 9) πρέπει να ακολουθούν τη θεραπευτική αγωγή με προσοχή και να μη λαμβάνουν περισσότερο από 5 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4

Η μέγιστη δόση του Solifenacin/Sandoz πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κετοконаζόλη ή θεραπευτικές δόσεις άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, ιτρακοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Το Solifenacin/Sandoz πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος χωρίς μάσηση ή θρυμματισμό των δισκίων και πρέπει να καταπίνεται με κάποιο υγρό. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Η σολιφενασίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με κατακράτηση ούρων, σοβαρή γαστρεντερική πάθηση (συμπεριλαμβανομένου του τοξικού μεγάκολου), μυασθένεια gravis ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας καθώς και σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για τις παθήσεις αυτές.
- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2)
- με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).
- με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, π.χ. κετοконаζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άλλες αιτίες συχνής ούρησης (καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφροπάθεια) πρέπει να αξιολογούνται πριν από τη θεραπεία με Solifenacin/Sandoz. Εάν υπάρχει ουρολοίμωξη, πρέπει να αρχίσει μια κατάλληλη αντιβακτηριακή θεραπεία.

Το Solifenacin/Sandoz πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με:

- κλινικά σημαντική απόφραξη ροής της ουροδόχου κύστης με κίνδυνο κατακράτησης ούρων
- διαταραχές λόγω γαστρεντερικής απόφραξης
- κίνδυνο μειωμένης γαστρεντερικής κινητικότητας
- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min, βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2), και οι δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 5 mg σε αυτούς τους ασθενείς
- μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμολογία 7 έως 9, βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2) και οι δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 5 mg σε αυτούς τους ασθενείς.
- ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, π.χ. κετοконаζόλη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5)
- κήλη οισοφαγικού τρήματος / γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και/ή άτομα στα οποία συγχωρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά) τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ή να επιτείνουν την οισοφαγίτιδα
- αυτόνομη νευροπάθεια

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν σολιφενασίνη, έχει αναφερθεί αγγειοίδημα με απόφραξη αεραγωγών. Εάν παρουσιαστεί αγγειοίδημα, η σολιφενασίνη πρέπει να διακοπεί και να ληφθεί κατάλληλη θεραπεία και/ή μέτρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί όσον αφορά στους ασθενείς με υπερλειτουργία του εξωστήρα μυ, νευρογενούς αιτιολογίας.

Έχουν παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QT και Πολύμορφης κοιλιακή ταχυκαρδίας (Torsade de Pointes) σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως προϋπάρχουσα παράταση του διαστήματος QT και υποκαλιαιμία.

Έχει αναφερθεί αναφυλακτική αντίδραση σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σολιφενασίνη. Στους ασθενείς που εμφανίζουν αναφυλακτικές αντιδράσεις, η σολιφενασίνη θα πρέπει να διακόπτεται και να ακολουθούνται κατάλληλη θεραπεία και/ή μέτρα αντιμετώπισης.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Το μέγιστο αποτέλεσμα του Solifenacin/Sandoz μπορεί να προσδιοριστεί μετά από 4 εβδομάδες το νωρίτερο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργικές ιδιότητες, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πιο έντονα θεραπευτικά αποτελέσματα και ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να μεσολαβήσει ένα μεσοδιάστημα μιας περίπου εβδομάδας μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Solifenacin/Sandoz, πριν την έναρξη οποιασδήποτε άλλης αντιχολινεργικής θεραπείας. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της σολιφενασίνης είναι δυνατόν να μειωθεί με ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών των χολινεργικών υποδοχέων.

Η σολιφενασίνη μπορεί να μειώσει την επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων που διεγείρουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως η μετοκλοπραμίδη και η σισαπρίδη.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Μελέτες in vitro έχουν καταδείξει ότι σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σολιφενασίνη δεν αναστέλλει τα CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, ή 3A4 που προέρχονται από τα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Επομένως, η σολιφενασίνη είναι απίθανο να μεταβάλλει την κάθαρση φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα CYP ένζυμα.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης

Η σολιφενασίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg ημερησίως), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα το διπλασιασμό της AUC της σολιφενασίνης, ενώ η κετοκοναζόλη σε δόση 400 mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα τον τριπλασιασμό της AUC της σολιφενασίνης. Επομένως, η μέγιστη δόση του Solifenacin/Sandoz πρέπει να περιοριστεί σε 5 mg, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κετοκοναζόλη ή με θεραπευτικές δόσεις άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, ιτρακοναζόλη) (βλ. παράγραφο 4.2). Ταυτόχρονη θεραπεία σολιφενασίνης και ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Οι επιδράσεις της ενζυμικής επαγωγής στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης και των μεταβολιτών της δεν έχουν μελετηθεί, καθώς και η επίδραση της υψηλότερης συγγένειας των υποστρωμάτων του CYP3A4 στην έκθεση στη σολιφενασίνη. Καθώς η σολιφενασίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4, φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις είναι πιθανές με άλλα υποστρώματα του CYP3A4, υψηλότερης συγγένειας (π.χ. βεραπαμίλη, διλτιαζέμη), και επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη).

Επίδραση της σολιφενασίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η λήψη Solifenacin/Sandoz δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της σολιφενασίνης σε συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθθυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη).

Βαρφαρίνη

Η λήψη Solifenacin/Sandoz δεν επέφερε μεταβολή στη φαρμακοκινητική της R-βαρφαρίνης ή της S-βαρφαρίνης ή στην επίδραση αυτών στο χρόνο προθρομβίνης.

Διγοξίνη

Η λήψη Solifenacin/Sandoz δεν έδειξε επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από γυναίκες που έμειναν έγκυες κατά τη διάρκεια λήψης της σολιφενασίνης. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος στους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το Solifenacin/Sandoz δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της σολιφενασίνης στο ανθρώπινο γάλα. Σε ποντίκια, η σολιφενασίνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίθηκαν στο γάλα και προκάλεσαν μια δοσοεξαρτώμενη αποτυχία στην ανάπτυξη νεογνού ποντικίου (βλ. παράγραφο 5.3). Το Solifenacin/Sandoz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Solifenacin/Sandoz έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Καθώς η σολιφενασίνη, όπως και τα άλλα αντιχολινεργικά, μπορεί να προκαλέσει θολή όραση και όχι συχνά, υπνηλία και κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8), η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων είναι δυνατόν να επηρεαστεί αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Εξαιτίας της φαρμακολογικής επίδρασης της σολιφενασίνης, το Solifenacin/Sandoz μπορεί να προκαλέσει αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (γενικά) ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Η συχνότητα των αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δοσοεξαρτώμενη. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη αντίδραση με τη σολιφενασίνη ήταν η ξηροστομία. Εμφανίστηκε σε 11% των ασθενών που έλαβαν 5 mg άπαξ ημερησίως, σε 22% των ασθενών που έλαβαν 10 mg άπαξ ημερησίως και σε 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η σοβαρότητα της ξηροστομίας ήταν γενικά ήπια και μόνο περιστασιακά οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Σε γενικές γραμμές η συμμόρφωση στο φαρμακευτικό προϊόν ήταν αρκετά υψηλή (περίπου 99%) και περίπου 90% των ασθενών σε θεραπεία με σολιφενασίνη ολοκλήρωσαν την περίοδο της μελέτης των 12 εβδομάδων θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100, < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000, < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουρολοίμωξη Κυστίτιδα			
Διαταραχές						Αναφυλακτική

του ανοσοποιητικού συστήματος						αντίδραση*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						Ελαττωμένη όρεξη* Υπερκαλιαιμία*
Ψυχιατρικές διαταραχές					Ψευδαισθήσεις* Συγγλυτική κατάσταση*	Παραλήρημα*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Υπνηλία Δυσγευσία	Ζάλη* Κεφαλαλγία*		
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή	Ξηροφθαλμία			Γλαύκωμα*
Καρδιακές διαταραχές						Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes)* Επιμήκυνση του διαστήματος QT* Κολπική μαρμαρυγή* Αίσθημα παλμών* Ταχυκαρδία*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου			Δυσφωνία*
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα Ναυτία Δυσπεψία Κοιλιακό άλγος	Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης Ξηρότητα φάρυγγα	Απόφραξη παχέος εντέρου Ενσφήνωση κοπράνων Έμετος*		Ειλεός* Κοιλιακή δυσφορία*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						Ηπατική διαταραχή* Μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Ξηροδερμία	Εξάνθημα* Κνησμός*	Πολύμορφο ερύθημα* Κνίδωση* Αγγειοοίδημα*	Αποφολιδωτική δερματίτιδα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού						Μυϊκή αδυναμία*

ιστού						
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Δυσκολία στην ούρηση	Κατακράτηση ούρων		Νεφρική δυσλειτουργία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Κόπωση Περιφερικό οίδημα			

* παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία με ηλεκτρική σολιφενασίνη πιθανόν να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Η υψηλότερη δοσολογία ηλεκτρικής σολιφενασίνης που χορηγήθηκε κατά λάθος σε ένα μοναδικό ασθενή ήταν 280 mg σε περίοδο 5 ωρών, και είχε ως αποτέλεσμα αλλαγές στη νοητική κατάσταση οι οποίες δεν απαιτούσαν νοσηλεία.

Αντιμετώπιση

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με ηλεκτρική σολιφενασίνη ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει θεραπεία με ενεργό άνθρακα. Η πλύση στομάχου είναι χρήσιμη εάν εφαρμοστεί μέσα σε 1 ώρα, δεν πρέπει όμως να προκαλείται έμετος.

Όπως και με άλλα αντιχολινεργικά, τα συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά ως εξής:

- Σοβαρές κεντρικές αντιχολινεργικές δράσεις όπως ψευδαισθήσεις ή έντονη διέγερση: θεραπεία με φυσοστιγμίνη ή καρβαχόλη.
- Σπασμοί ή έντονη διέγερση: θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες.
- Αναπνευστική ανεπάρκεια: θεραπεία με τεχνητή αναπνοή.
- Ταχυκαρδία: θεραπεία με β-αποκλειστές.
- Κατακράτηση ούρων: θεραπεία με καθετηριασμό.
- Μυδρίαση: θεραπεία με οφθαλμικές σταγόνες πιλοκαρπίνης και / ή τοποθέτηση του ασθενούς σε σκοτεινό δωμάτιο.

Όπως και με άλλα αντιμουσκαρινικά, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με γνωστό κίνδυνο για παράταση του διαστήματος QT (δηλ. υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία και συντρέχουσα χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων γνωστών για την παράταση του διαστήματος QT) και σχετικές προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις (δηλ. ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα του ουροποιητικού, Φάρμακα για τη συχνουρία και την ακράτεια, κωδικός ATC: G04B D08

Μηχανισμός δράσης

Η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός, ειδικός ανταγωνιστής χολινεργικού υποδοχέα.

Η ουροδόχος κύστη νευρώνεται από παρασυμπαθητικά χολινεργικά νεύρα. Η ακετυλοχολίνη συσπά τον εξωστήρα λείο μυ μέσω των μουσκαρινικών υποδοχέων, εκ των οποίων εμπλέκεται κυρίως ο υπότυπος M₃. Φαρμακολογικές μελέτες in vivo και in vitro, υποδεικνύουν ότι η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας του μουσκαρινικού υποδοχέα του υποτύπου M₃. Επιπρόσθετα, η σολιφενασίνη έδειξε πως είναι ένας ειδικός ανταγωνιστής μουσκαρινικών υποδοχέων, επιδεικνύοντας χαμηλή ή καμία συγγένεια με άλλους υποδοχείς και διαύλους ιόντων που δοκιμάστηκαν.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Θεραπεία με σολιφενασίνη σε δόσεις των 5 mg και 10 mg ημερησίως μελετήθηκε σε διάφορες διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε άντρες και γυναίκες με υπερδραστήρια κύστη.

Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, αμφοτέρως οι δόσεις των 5 mg και 10 mg της σολιφενασίνης επέδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε μέσα στην πρώτη εβδομάδα έναρξης της θεραπείας και σταθεροποιείται μέσα σε μία περίοδο 12 εβδομάδων. Μία μεγάλης διάρκειας ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για τουλάχιστον 12 μήνες. Ασθενείς σε ποσοστό περίπου 50% με ακράτεια πριν από τη θεραπεία, με το πέρας θεραπείας 12 εβδομάδων βρέθηκαν ελεύθεροι συμπτωμάτων ακράτειας, και επιπλέον σε ποσοστό 35% των ασθενών επιτεύχθηκε συχνότητα ούρησης μικρότερη από 8 ουρήσεις ανά ημέρα. Επίσης η θεραπεία των συμπτωμάτων υπερλειτουργικής κύστης επέδειξε οφέλη σε αρκετές παραμέτρους «Ποιότητας Ζωής», όπως στη γενική αντίληψη της υγείας, στον αντίκτυπο της ακράτειας, στους περιορισμούς ρόλου, στους φυσικούς περιορισμούς, στους κοινωνικούς περιορισμούς, στα συναισθήματα, στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, στη σοβαρότητα των μέτρων και τον ύπνο / ενέργεια.

Αποτελέσματα (συγκεντρωτικά δεδομένα) από 4 ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3, διάρκειας θεραπείας 12 εβδομάδων

	Placebo	σολιφενασίνη 5 mg άπαξ ημερησίως	σολιφενασίνη 10 mg άπαξ ημερησίως	τολτεροδίνη 2 mg δις ημερησίως
Αρ. ουρήσεων/24 ώρες				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	11,9	12,1	11,9	12,1
Μέση μείωση από έναρξη	1,4	2,3	2,7	1,9
% αλλαγής από έναρξη	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1.138	552	1.158	250
p-value*		<0,001	<0,001	0,004
Αρ. επεισοδίων έπειξης/24 ώρες				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	6,3	5,9	6,2	5,4
Μέση μείωση από έναρξη	2,0	2,9	3,4	2,1
% αλλαγής από έναρξη	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1.124	548	1.151	250
p-value*		<0,001	<0,001	0,031
Αρ. επεισοδίων ακράτειας/24 ώρες				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	2,9	2,6	2,9	2,3
Μέση μείωση από έναρξη	1,1	1,5	1,8	1,1

	Placebo	σολιφενασίνη 5 mg άπαξ ημερησίως	σολιφενασίνη 10 mg άπαξ ημερησίως	τολτεροδίνη 2 mg δις ημερησίως
% αλλαγής από έναρξη	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-value*		<0,001	<0,001	0,009
Αρ. επεισοδίων νυκτουρίας/24 ώρες				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	1,8	2,0	1,8	1,9
Μέση μείωση από έναρξη	0,4	0,6	0,6	0,5
% αλλαγής από έναρξη	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1.005	494	1.035	232
p-value*		0,025	<0,001	0,199
Όγκος κένωσης/ούρηση				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	166 mL	146 mL	163 mL	147 mL
Μέση αύξηση από έναρξη	9 mL	32 mL	43 mL	24 mL
% αλλαγής από έναρξη	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1.135	552	1.156	250
p-value*		<0,001	<0,001	<0,001
Αρ. πανών/24 ώρες				
Μέση τιμή κατά την έναρξη	3,0	2,8	2,7	2,7
Μέση μείωση από έναρξη	0,8	1,3	1,3	1,0
% αλλαγής από έναρξη	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-value*		<0,001	<0,001	0,010

Σημείωση: Σε 4 από τις πιλοτικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν σολιφενασίνη 10 mg και εικονικό φάρμακο. Σε 2 από τις 4 αυτές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε επίσης σολιφενασίνη 5 mg και μία από τις μελέτες περιελάμβανε τολτεροδίνη 2 mg, 2 φορές την ημέρα (2 mg bid).

Δεν αξιολογήθηκαν όλες οι παράμετροι και οι υπό θεραπεία ομάδες σε κάθε μελέτη. Επομένως ο αριθμός των ασθενών που αναφέρονται μπορεί να παρεκκλίνει αναλόγως της παραμέτρου και της ομάδας θεραπείας.

*P-value για την κατά ζεύγη σύγκριση με το placebo.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη λήψη δισκίων σολιφενασίνης, η μέγιστη συγκέντρωση σολιφενασίνης στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται μετά από 3 έως 8 ώρες. Ο t_{max} είναι ανεξάρτητο της δοσολογίας. Η C_{max} και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξάνονται ανάλογα με τη δόση σε εύρος 5 έως 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 90%. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τις C_{max} και AUC της σολιφενασίνης.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της σολιφενασίνης έπειτα από ενδοφλέβια χορήγησή της είναι περίπου 600 L. Η σολιφενασίνη είναι σε μεγάλο ποσοστό (περίπου 98%) συνδεδεμένη με πρωτεΐνες του πλάσματος, πρωτίστως με την α1-όξινη-γλυκοπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

Η σολιφενασίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ήπαρ, κυρίως από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4). Ωστόσο, υπάρχουν εναλλακτικές μεταβολικές οδοί που μπορούν να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της σολιφενασίνης. Η συστηματική κάθαρση της σολιφενασίνης είναι περίπου 9,5 L/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της σολιφενασίνης είναι 45-68 ώρες. Μετά από του στόματος χορήγηση, ένας φαρμακολογικά ενεργός (4R-υδρόξυ-σολιφενασίνη) και τρεις ανενεργοί μεταβολίτες (N-γλυκουρονίδιο, N-οξείδιο και 4R-υδρόξυ-N-οξείδιο της σολιφενασίνης) έχουν ταυτοποιηθεί στο πλάσμα επιπρόσθετα της σολιφενασίνης.

Αποβολή

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης 10 mg [¹⁴C-επισημασμένης¹⁴C]-σολιφενασίνης, περίπου το 70% της ραδιενέργειας εντοπίστηκε στα ούρα και το 23% στα κόπρανα, μετά από 26 ημέρες. Στα ούρα περίπου το 11% της ραδιενέργειας ανακτάται ως αμετάβλητη δραστική ουσία· περίπου το 18% ως μεταβολίτης *N*-οξειδίο, το 9% ως μεταβολίτης *4R*-υδρόξυ-*N*-οξειδίο και το 8% ως *4R*-υδρόξυ μεταβολίτης (ενεργός μεταβολίτης).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος.

Χαρακτηριστικά των ασθενών

Ηλικία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την ηλικία του ασθενούς. Μελέτες σε ηλικιωμένους έδειξαν ότι η έκθεση στη σολιφενασίνη, εκφραζόμενη ως AUC, μετά από χορήγηση ηλεκτρικής σολιφενασίνης (5 mg και 10 mg άπαξ ημερησίως), ήταν παρόμοια με εκείνη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 65 έως 80 ετών) και υγιή νεαρά άτομα (ηλικίας μικρότερης των 55 ετών). Ο μέσος ρυθμός απορρόφησης εκφραζόμενος ως t_{max} ήταν ελαφρά πιο αργός σε ηλικιωμένους, ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 20% μεγαλύτερος σε ηλικιωμένα άτομα. Οι μέτριες αυτές διαφορές θεωρούνται μη κλινικά σημαντικές.

Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους.

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης δεν επηρεάζεται από το φύλο.

Φυλή

Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης δεν επηρεάζεται από τη φυλή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπήρξε σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στις τιμές AUC και C_{max} της σολιφενασίνης ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) η έκθεση στη σολιφενασίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη, συγκριτικά με τους μάρτυρες, με αυξήσεις της C_{max} περίπου 30%, της AUC περισσότερο από 100%, και του $t_{1/2}$ περισσότερο από 60%. Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κάθαρσης κρεατινίνης και κάθαρσης σολιφενασίνης.

Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμολογία 7 έως 9) το C_{max} δεν επηρεάζεται, η AUC αυξάνεται κατά 60% και ο $t_{1/2}$ διπλασιάζεται. Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας, γονιμότητας, εμβρυϊκής/νεογνικής ανάπτυξης, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Στη μελέτη κατά την προ- και μετα-γεννητική ανάπτυξη σε ποντίκια, η θεραπεία της μητέρας με σολιφενασίνη κατά τη γαλουχία, προκάλεσε δόσοεξαρτώμενο χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης μετά τον τοκετό, μειωμένο βάρος νεογνού, και βραδύτερη φυσική ανάπτυξη σε κλινικώς σημαντικά επίπεδα. Δόσοεξαρτώμενη αύξηση της θνησιμότητας χωρίς πρόδρομα κλινικά σημεία παρουσιάστηκε σε νεαρά ποντίκια που έλαβαν θεραπεία από την ημέρα 10 ή 21 μετά τη γέννηση με δόσεις όπου επιτεύχθηκε φαρμακολογική δράση και σε αμφοτέρες τις ομάδες σημειώθηκε υψηλότερη θνησιμότητα συγκριτικά με τα ενήλικα ποντίκια. Στα νεαρά ποντίκια που έλαβαν θεραπεία από την ημέρα 10 μετά τη γέννηση, η έκθεση στο πλάσμα ήταν υψηλότερη απ' ό,τι στα ενήλικα ποντίκια. Από την ημέρα 21 και μετά, η συστηματική κάθαρση ήταν παρόμοια με εκείνη στα ενήλικα ποντίκια. Οι κλινικές επιπτώσεις της αυξημένης θνησιμότητας στα νεαρά ποντίκια δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Άμυλο αραβοσίτου, προζελατινοποιημένο
Μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Τάλκης
Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

*Επιπρόσθετα, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg περιέχουν:
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E 172)*

*Επιπρόσθετα, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg περιέχουν:
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E 172)*

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα των φιαλών HDPE, τα δισκία μπορούν να φυλάσσονται για 6 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι διαθέσιμα σε κυψέλες PVC//Al ή σε φιάλες πολυαιθυλενίου (με βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου/ξηραντικό μέσο) εντός χάρτινου κουτιού.

Συσκευασίες blister: 10, 20, 30, 90 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες φιάλης πολυαιθυλενίου: 30, 56, 60, 84, 90, 100 ή 250 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Veronškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

35983/27-04-2016

35984/27-04-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Απριλίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ