1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Nacerfin 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Nacerfin 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg solifenacin succinate, που αντιστοιχούν σε 3,75 mg solifenacin.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: lactose monohydrate 107.5 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Nacerfin 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: Κάθε δισκίο των 5 mg είναι κίτρινο, στρογγυλό και αμφίκυρτο δισκίο.

1. **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 ηλικιωμένων*

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg solifenacin succinate μία φορά ημερησίως. Σε περίπτωση που κρίνεται αναγκαίο η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg solifenacin succinate μία φορά ημερησίως.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχουν επί του παρόντος τεκμηριωθεί. Επομένως, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το solifenacin σε παιδιά.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 30 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min) πρέπει να ακολουθούν τη θεραπευτική αγωγή με προσοχή και να μην λαμβάνουν περισσότερο από 5 mg μια φορά ημερησίως (Βλέπε παράγραφο 5.2).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμολογία 7 έως 9) πρέπει να ακολουθούν τη θεραπευτική αγωγή με προσοχή και να μην λαμβάνουν περισσότερο από 5 mg μια φορά ημερησίως (Βλέπε παράγραφο 5.2).

*Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4*

Η μέγιστη δόση του Nacerfin πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κετοκοναζόλη ή θεραπευτικές δόσεις άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP3Α4 π.χ. ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, ιτρακοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Το Nacerfin πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος και πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με κάποιο υγρό. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το solifenacin αντενδείκνυται σε ασθενείς με επίσχεση 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.

* Ασθενείς με υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
* Ασθενείς σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2)
* Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2)
* Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3Α4, π.χ. κετοκοναζόλη. (βλέπε 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 Nacerfin. Εφ’ όσον υπάρχει ουρολοίμωξη, η κατάλληλη αντιβακτηριακή θεραπεία πρέπει να αρχίσει.

Το Nacerfin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με:

* Κλινικά σημαντική απόφραξη ροής της ουροδόχου κύστης με πιθανότητα επίσχεσης ούρων.
* Διαταραχές λόγω γαστρεντερικής απόφραξης.
* Κίνδυνο μειωμένης γαστρεντερικής κινητικότητας.
* Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min (βλέπε παράγραφο 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, βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2), και οι δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 5mg σε αυτούς τους ασθενείς.
* Ταυτόχρονη χρήση ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, π.χ. κετοκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.5).
* Κήλη οισοφαγικού τρήματος / γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και/ή άτομα στα οποία συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά) τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ή να επιτείνουν την οισοφαγίτιδα.

− Αυτόνομη νευροπάθεια.

Παράταση του διαστήματος QT και Torsades de Pointes (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως προϋπάρχον σύνδρομο παρατεταμένου QT και υποκαλιαιμία.

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

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

Αγγειοοίδημα με απόφραξη των αεραγωγών έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν solifenacin succinate. Εάν εμφανιστεί αγγειοοίδημα, το solifenacin succinate θα πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται η κατάλληλη θεραπεία και / ή τα απαραίτητα μέτρα.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με solifenacin succinate. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις, το solifenacin succinate θα πρέπει να διακοπεί και και κατάλληλη θεραπεία και / ή απαραίτητα μέτρα θα πρέπει να ληφθούν.

Το μέγιστο αποτέλεσμα του Nacerfin μπορεί να φανεί 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 Nacerfin, πριν την έναρξη οποιασδήποτε άλλης αντιχολινεργικής θεραπείας. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του solifenacin είναι δυνατόν να μειωθεί με ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών των χολινεργικών υποδοχέων.

Το solifenacin 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, το solifenacin δεν αναστέλλει τα CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, ή 3A4 που προέρχονται από τα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Επομένως, το soliefnacin είναι απίθανο να μεταβάλει την κάθαρση φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα CYP ένζυμα.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην φαρμακοκινητική του solifenacin:

Το solifenacin μεταβολίζεται από το CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg/ημερησίως), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα τον διπλασιασμό της AUC του solifenacin, ενώ η κετοκοναζόλη σε δόση 400 mg/ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα τον τριπλασιασμό της AUC του solifenacin. Επομένως, η μέγιστη δόση του Nacerfin πρέπει να περιοριστεί σε 5 mg, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κετοκοναζόλη ή με θεραπευτικές δόσεις άλλων αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, ιτρακοναζόλη) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη θεραπεία solifenacin και ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Οι επιδράσεις της ενζυμικής επαγωγής στη φαρμακοκινητική του solifenacin και των μεταβολιτών του δεν έχουν μελετηθεί, καθώς και η επίδραση της υψηλότερης συγγένειας των υποστρωμάτων του CYP3A4 στην έκθεση σε solifenacin.

Καθώς το solifenacin 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, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη).

Επίδραση της σολιφενασίνης στην φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

*Από του στόματος αντισυλληπτικά*

Η λήψη solifenacin δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του solifenacin σε συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθυνυλεστραδιόλη / λεβονοργεστρέλη).

*Βαρφαρίνη*

Η λήψη solifenacin δεν επέφερε μεταβολή στην φαρμακοκινητική της *R*-βαρφαρίνης ή της *S–* βαρφαρίνης ή στην επίδραση αυτών στον χρόνο προθρομβίνης.

*Διγοξίνη*

Η λήψη solifenacin δεν έδειξε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της διγοξίνης.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από γυναίκες που έμειναν έγκυες κατά τη διάρκεια λήψης του solifenacin. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην γονιμότητα, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στον τοκετό (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος στους ανθρώπους είναι άγνωστος. Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση του solifenacin στο ανθρώπινο γάλα. Σε ποντίκια, το solifenacin και/ή οι μεταβολίτες του απεκκρίθηκαν στο γάλα και προκάλεσαν μια δοσοεξαρτώμενη αποτυχία στην ανάπτυξη νεογνού ποντικιού (βλέπε παράγραφο 5.3).

Επομένως, η χρήση του Nacerfin σε περίοδο γαλουχίας πρέπει να αποφεύγεται.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Καθώς το solifenacin, όπως και τα άλλα αντιχολινεργικά, μπορεί να προκαλέσει θολή όραση και, όχι συχνά, υπνηλία και κόπωση (βλέπε παράγραφο 4.8 ανεπιθύμητες ενέργειες), η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών είναι δυνατόν να επηρεαστεί αρνητικά.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εξαιτίας της φαρμακολογικής επίδρασης του solifenacin, το Nacerfin 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 το solifenacin ήταν η ξηροστομία. Εμφανίστηκε σε 11% των ασθενών που έλαβαν 5 mg μια φορά ημερησίως, σε 22% των ασθενών που έλαβαν 10 mg μια φορά 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 solifenacin συμπλήρωσαν όλη την περίοδο της μελέτης των 12 εβδομάδων θεραπείας.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργάνου σύστηματος κατά MedDRA** | **Πολύ Συχνές****≥1/10** | **Συχνές****≥1/100, <1/10** | **Όχι συχνές**≥**1/1000,****<1/100** | **Σπάνιες****≥1/10000,****<1/1000** | **Πολύ Σπάνιες****< 1/10.000** | **Mη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  |  | Ουρολοίμωξη,Κυστίτιδα |  |  |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  |  |  |  |  | Αναφυλακτική αντίδραση\* |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  |  |  |  |  | Μειωμένη όρεξη\*, Υπερκαλιαιμία\* |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  |  |  |  | Ψευδαισθήσεις\* Συγχυτική κατάσταση\* | Παραλήρημα\* |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  |  | ΥπνηλίαΔυσγευσία | Ζάλη\* Κεφαλαλγία\* |  |  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Θολή όραση | Ξηροφθαλμία |  |  | Γλαύκωμα\* |
| Καρδιακές διαταραχές |  |  |  |  |  | Torsade de Pointes\* (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου), Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παράταση του διαστήματος QT\*,Κολπική μαρμαρυγή\*,Αίσθημα παλμών\*,Ταχυκαρδία\* |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |  |  | Ξηρότητα ρινικού βλενογόννου |  |  | Δυσφωνία\* |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Ξηροστομία | Δυσκοιλιότητα, Ναυτία, Δυσπεψία, Κοιλιακό άλγος | Γαστροοισο-φαγική παλινδρόμηση,Ξηρότητα φάρυγγα | Απόφραξη παχέος εντέρου, Ενσφήνωση κοπράνων,Εμετός\* |  | Ειλεός\*,Κοιλιακή δυσφορία\* |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  |  |  |  |  | Ηπατική διαταραχή\*,Μη φυσιολογικές δοκιμασίες 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 ιστού |  |  |  |  |  | Μυϊκή αδυναμία\* |
| 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.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία με solifenacin succinate πιθανόν να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Η υψηλότερη δόση solifenacin succinate που χορηγήθηκε κατά λάθος σε ένα μοναδικό ασθενή ήταν 280 mg σε περίοδο 5 ωρών, που οδήγησε σε αλλαγές στη νοητική κατάσταση οι οποίες δεν απαιτούσαν νοσηλεία.

Θεραπεία

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με solifenacin succinate 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 θεραπεύονται 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: Αντισπασμωδικά του ουροποιητικού, κωδικός ATC: G04B D08

Μηχανισμός δράσης

Το solifenacin είναι ένας ανταγωνιστικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής χολινεργικού υποδοχέως.

Η ουροδόχος κύστη νευρώνεται από παρασυμπαθητικά χολινεργικά νεύρα. Η ακετυλοχολίνη συσπά τον εξωστήρα λείο μυ μέσω των μουσκαρινικών υποδοχέων, εκ των οποίων εμπλέκεται κυρίαρχα ο υπότυπος Μ3. Φαρμακολογικές μελέτες in vivo και in vitro, υποδεικνύουν ότι η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας μουσκαρινικού υποδοχέως του υποτύπου Μ3. Επιπρόσθετα, το solifenacin έδειξε πως είναι ένας ειδικός ανταγωνιστής μουσκαρινικών υποδοχέων, επιδεικνύοντας χαμηλή ή καμία συγγένεια με άλλους υποδοχείς και διαύλους ιόντων που δοκιμάσθηκαν.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Θεραπεία με solifenacin σε δοσολογίες των 5 mg και 10 mg ημερησίως μελετήθηκε σε πολλαπλές διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε άντρες και γυναίκες με υπερδραστήρια κύστη.

Όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα, αμφότερες οι δόσεις των 5 mg και 10 mg solifenacin επέδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία σε σχέση με το placebo. 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 50% που υπέφεραν αρχικά από ακράτεια με το πέρας θεραπείας 12 εβδομάδων ευρέθησαν ελεύθεροι συμπτωμάτων ακράτειας, καθώς και ποσοστό ασθενών 35% κατάφεραν να έχουν συχνότητα ούρησης λιγότερων από 8 ουρήσεων ανά μέρα. Επίσης η θεραπεία των συμπτωμάτων υπερλειτουργικής κύστης επέδειξε οφέλη σε αρκετές παραμέτρους ‘Ποιότητας Ζωής’, όπως στη γενική αντίληψη της υγείας, στο αντίκτυπο της ακράτειας, στους περιορισμούς ρόλου, στους κοινωνικούς και φυσικούς περιορισμούς, στα συναισθήματα, στη σοβαρότητα συμπτωμάτων, στις παραμέτρους έντασης και στον ύπνο / ενέργεια.

***Αποτελέσματα από 4 ελεγχόμενες φάσης 3 μελέτες, διάρκειας θεραπείας 12 εβδομάδων***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Solifenacin****5 mg άπαξ ημερησίως** | **Solifenacin****10 mg άπαξ ημερησίως** | Tolterodine **δις ημερησίως** |
| **Αρ. ουρήσεων /24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από έναρξη% αλλαγής από έναρξηnp-value\* | 11,91,4(12%)1138 | 12,12,3(19%)552<0,001 | 11,92,7(23%)1158<0,001 | 12,11,9(16%)2500,004 |
| **Αρ. επεισοδίων έπειξης****/24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από έναρξη% αλλαγής από έναρξηnp-value\* | 6,32,0(32%)1124 | 5,92,9(49%)548<0,001 | 6,23,4(55%)1151<0,001 | 5,42,1(39%)2500,031 |
| **Αρ. επεισοδίων ακράτειας****/24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από έναρξη% αλλαγής από έναρξηnp-value\* | 2,91,1(38%)781 | 2,61,5(58%)314<0,001 | 2,91,8(62%)778<0,001 | 2,31,1(48%)1570,009 |
| **Αρ. επεισοδίων νυκτουρίας****/24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από έναρξη% αλλαγής από έναρξηnp-value\* | 1,80,4(22%)1005 | 2,00,6(30%)4940,025 | 1,80,6(33%)1035<0,001 | 1,90,5(26%)2320,199 |
| **Όγκος κένωσης / ούρηση** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση αύξηση από έναρξη% αλλαγής από έναρξηnp-value\* | 166 ml9 ml(5%)1135 | 146 ml32 ml(21%)552<0,001 | 163 ml43 ml(26%)1156<0,001 | 147 ml24 ml(16%)250<0,001 |
| **Αρ. πάνων /24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από έναρξη% αλλαγής από έναρξηnp-value\* | 3,00,8 (27%)238 | 2,81,3(46%)236<0,001 | 2,71,3(48%)242<0,001 | 2,71,0(37%)2500,010 |

Σημείωση: σε 4 από τις πιλοτικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν το solifenacin 10 mg και placebo. Σε 2 από τις 4 αυτές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε και το solifenacin 5 mg ενώ σε 1 μελέτη χρησιμοποιήθηκε τολτεροδίνη 2 mg, 2 φορές την ημέρα.

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 την λήψη δισκίων solifenacin, η μέγιστη συγκέντρωση solifenacin στο πλάσμα (Cmax) επιτυγχάνεται μετά από 3 έως 8 ώρες. Το tmax είναι ανεξάρτητο της δόσης. Το Cmax και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξάνονται σε συνάρτηση με την δόση μεταξύ 5 και 40 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 90%. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τις Cmax και AUC του solifenacin.

Κατανομή

Ο εμφανής όγκος κατανομής του solifenacin έπειτα από ενδοφλέβια χορήγησή της είναι περίπου 600 L. Το solifenacin είναι σε μεγάλο ποσοστό (περίπου 98%) συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος, πρωτίστως με την α1-οξύ-γλυκοπρωτεΐνη.

Βιομετασχηματισμός

Το solifenacin μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ήπαρ, κυρίως από το κυτόχρωμα Ρ450 3Α4 (CYP3A4). Ωστόσο, υπάρχουν εναλλακτικές μεταβολικές οδοί που μπορούν να συμβάλλουν στον μεταβολισμό του solifenacin. Η συστηματική κάθαρση του solifenacin είναι περίπου 9,5 L/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του solifenacin είναι 45 – 68 ώρες. Μετά από του στόματος χορήγηση, ένας φαρμακολογικά ενεργός (4*R*-υδρόξυ-solifenacin) και τρεις ανενεργοί μεταβολίτες (*Ν*-γλυκουρονίδιο, *Ν*-οξείδιο και 4*R*-υδρόξυ-*Ν*-οξείδιο του solifenacin) έχουν αναγνωριστεί στο πλάσμα επιπρόσθετα του solifenacin.

Αποβολή

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

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος.

Άλλοι ειδικοί πλυθησμοί

*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία του ασθενούς. Μελέτες σε ηλικιωμένους έδειξαν ότι η έκθεση στο solifenacin, εκφραζόμενη ως AUC, μετά από χορήγηση solifenacin succinate (5 mg και 10 mg μία φορά 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 tmax 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 του solifenacin δεν έχει εδραιωθεί σε παιδιά και εφήβους.

*Φύλο*

Η φαρμακοκινητική του solifenacin δεν επηρεάζεται από το φύλο.

*Φυλή*

Η φαρμακοκινητική του solifenacin δεν επηρεάζεται από την φυλή.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Στις τιμές AUC και Cmax του solifenacin σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, δεν υπήρξε σημαντική διαφοροποίηση από αυτές των υγιών εθελοντών. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min) η έκθεση στο solifenacin ήταν σημαντικά μεγαλύτερη, συγκριτικά με τους ελέγχους, με αυξήσεις της Cmax περίπου 30%, της AUC περισσότερο από 100%, και του t1/2 περισσότερο από 60%. Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κάθαρσης κρεατινίνης και κάθαρσης solifenacin.

Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμολογία 7 έως 9) το Cmax δεν επηρεάζεται, η AUC αυξάνεται κατά 60% και το t1/2 διπλασιάζεται. Η φαρμακοκινητική του solifenacin 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, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, 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 solifenacin κατά τη γαλουχία, προκάλεσε δοσοεξαρτώμενο χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης μετά τον τοκετό, μειωμένο βάρος νεογνού, και βραδύτερη φυσική ανάπτυξη σε κλινικώς σημαντικά επίπεδα. Δοσοεξαρτώμενη αύξηση της θνησιμότητας παρατηρήθηκε σε νεαρούς ποντικούς χωρίς προηγούμενα κλινικά συμπτώματα, στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία από την 10η ή 21η ημέρα μετά τη γέννηση τους, με δόσεις που επέφεραν φαρμακολογική δράση ενώ και οι δύο ομάδες είχαν υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ενήλικα ποντίκια. Σε νεαρούς ποντικούς που έλαβαν θεραπεία από την μεταγεννητική ημέρα 10, τα επίπεδα του πλάσματος ήταν υψηλότερα σε σχέση με τα ενήλικα ποντίκια. Από την μεταγεννητική ημέρα 21 και έπειτα, η συστηματική έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων ποντικών. Οι κλινικές επιπτώσεις της αυξημένης θνησιμότητας σε νεαρούς ποντικούς δεν είναι γνωστές.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου*:

Lactose monohydrate, Hypromellose (Methocel E5), Maize Starch pregelatinized, Povidone, Aerosil (Silica Colloidal anhydrous), Magnesium stearate.

*Υμένιο επικάλυψης* *για τα 5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:*

Hypromellose, Titanium dioxide (E171), Macrogol/PEG, Talc, Yellow iron oxide (E172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*Περιέκτης:*

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε κυψέλες PVC/PVDC.

*Μεγέθη συσκευασίας σε κυψέλες:*

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ή 200 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

 NATURALIA ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΠΑΡΑΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ

 ΕΙΔΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΒΟΗΘΗΜΑΤΩΝ, ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ

 Δ.Τ. NATURALIA A.E.

 Λεωφ. Μαραθώνος 106

 15344 Γέρακας , Αττική

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**