**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1.** **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Solicin 5 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Solicin 10 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

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

Έκδοχα με γνωστή δράση: 109 mg λακτόζης μονοϋδρικής

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

Έκδοχα με γνωστή δράση: 104 mg λακτόζης μονοϋδρικής

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg είναι στρογγυλό, ανοικτό κίτρινο, με περίπου 8 χιλιοστά διάμετρο, με χαραγμένο τον κωδικό «390» στη μια πλευρά.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg είναι στρογγυλό, ανοικτό ροζ, με περίπου 8 χιλιοστά διάμετρο, με χαραγμένο τον κωδικό «391» στη μια πλευρά.

**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 ηλικιωμένων*

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης μία φορά ημερησίως. Σε περίπτωση που κρίνεται αναγκαίο η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης μία φορά ημερησίως. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σολιφενασίνης σε παιδιά δεν έχει επί του παρόντος εδραιωθεί. Επομένως, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το Solicin σε παιδιά.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 30 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. 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 δοσολογίας. 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 Solicin 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 Solicin πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος και πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με κάποιο υγρό. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* 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 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 Solicin. Εφόσον υπάρχει ουρολοίμωξη, η κατάλληλη αντιβακτηριακή θεραπεία πρέπει να αρχίσει.

Το Solicin 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 5 mg 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 κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με γνωστό κίνδυνο, όπως προϋπάρχον σύνδρομο μακρού QT και υποκαλιαιμία.

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

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

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

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ηλεκτρική σολιφενασίνη, έχει αναφερθεί αναφυλακτική αντίδραση. Σε ασθενείς που εκδηλώνουν αναφυλακτικές αντιδράσεις, η ηλεκτρική σολιφενασίνη πρέπει να διακοπεί και να ληφθεί κατάλληλη θεραπεία και/ή μέτρα.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της σολιφενασίνης 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 τη σολιφενασίνη, 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 μεταβάλει την κάθαρση φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα συγκεκριμένα CYP ένζυμα.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης

Η σολιφενασίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg/ημερησίως), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα τον 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 της σολιφενασίνης 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 σολιφενασίνης και ενός 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 στην 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, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη).

Επίδραση της σολιφενασίνης στην φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

*Από του στόματος αντισυλληπτικά*

Η λήψη της σολιφενασίνης δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της σολιφενασίνης σε συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθυνυλεστραδιόλη/λεβονοργεστρέλης)

*Βαρφαρίνη*

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

*Διγοξίνη*

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

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από γυναίκες που έμειναν έγκυες κατά τη διάρκεια λήψης της σολιφενασίνης. 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 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 ποντικιού (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, η χρήση της σολιφενασίνης στην περίοδο της γαλουχίας πρέπει να αποφεύγεται.

**4.7 Επιδράσεις 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 (βλέπε παράγραφο 4.8), η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών είναι δυνατόν να επηρεαστεί αρνητικά.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Εξαιτίας της φαρμακολογικής επίδρασης, η σολιφενασίνη 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 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 σολιφενασίνη συμπλήρωσαν όλη την περίοδο της μελέτης των 12 εβδομάδων θεραπείας.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων****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** | **Μη 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* |   |   |   |   | Ψευδαι-σθήσεις\* Συγχυτική κατάσταση\*  | Παραλήρημα\*  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* |   |   | Υπνηλία Δυσγευσία  | Ζάλη\*, Κεφαλαλγία\*  |   |   |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* |   | Θολή όραση  | Ξηροφθαλμία  |   |   | Γλαύκωμα\*  |
| *Καρδιακές διαταραχές* |   |   |   |   |   | Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes)\*, Ηλεκτροκαρδιο-γραφική παράταση του διαστήματος QT\*,Κολπική μαρμαρυγή\*, Αίσθημα παλμών\*, Ταχυκαρδία\*  |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου*  |   |   | Ξηρότητα ρινικού βλεννογόννου |   |   | Δυσφωνία\*  |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος* | Ξηροστομία | Δυσκοιλιότη-τα, Ναυτία,ΔυσπεψίαΚοιλιακό άλγος  | Γαστροοισοφαγική παλινδρό-μηση, ξηρότητα του φάρυγγα | Απόφραξη παχέος εντέρου, Ενσφήνω-ση κοπράνων, Έμετος\* |  | Ειλεός\*, Κοιλιακή δυσφορία\* |
| *Ηπατοχολικές διαταραχές* |   |   |   |   |   | Ηπατικές διαταραχές\*, Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική\* |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* |   |   | Ξηροδερμία  | Κνησμός\*, Εξάνθημα\*  | Πολύμορφο ερύθημα\*, Κνίδωση\*, Αγγειοοίδημα\*  | Αποφολιδωτική δερματίτιδα\*  |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού*  |   |   |   |   |   | Μυϊκή αδυναμία\*  |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* |   |   | Δυσκολία στην ούρηση | Κατακρά-τηση ούρων |   | Νεφρική δυσλειτουρ-γία\*  |
| *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 την 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, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr).

* 1. **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 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: Ουρολογικά, φάρμακα για την συχνουρία και την ακράτεια, κωδικός ATC: G04B D08.

Μηχανισμός δράσης

Η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός, εκλεκτικός ανταγωνιστής χολινεργικού υποδοχέα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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 υποδοχέα του υποτύπου Μ3. Επιπρόσθετα, η σολιφενασίνη έδειξε πως είναι ένας ειδικός ανταγωνιστής μουσκαρινικών υποδοχέων, επιδεικνύοντας χαμηλή ή καμία συγγένεια με άλλους υποδοχείς και διαύλους ιόντων που δοκιμάσθηκαν.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία με σολιφενασίνη 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 σολιφενασίνης 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** | **Ηλεκτρική σολιφενασίνη 5 mg άπαξ ημερησίως** | **Ηλεκτρική σολιφενασίνη 10 mg άπαξ ημερησίως** | **Τολτεροδίνη 2 mg δις ημερησίως** |
| **Αρ. ουρήσεων /24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από την έναρξη% αλλαγής από την έναρξη np-value\* | 11.9 1.4 (12%)1138  | 12.1 2.3 (19%)552<0.001  | 11.9 2.7 (23%)1158<0.001  | 12.1 1.9 (16%)2500.004  |
| **Αρ. επεισοδίων έπειξης /24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από την έναρξη% αλλαγής από την έναρξηnp-value\* | 6.3 2.0 (32%)1124  | 5.9 2.9 (49%)548<0.001  | 6.2 3.4 (55%)1151<0.001  | 5.4 2.1 (39%)2500.031  |
| **Αρ. επεισοδίων ακράτειας/24 h** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από την έναρξη% αλλαγής από την έναρξηnp-value\* | 2.9 1.1 (38%)781  | 2.6 1.5 (58%)314<0.001  | 2.9 1.8 (62%)778<0.001  | 2.3 1.1 (48%)1570.009  |
| **Αρ. Επεισοδίων νυκτουρίας/24 h** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από την έναρξη% αλλαγής από την έναρξηnp-value\* | 1.8 0.4 (22%)1005  | 2.0 0.6 (30%)4940.025  | 1.8 0.6 (33%)1035<0.001  | 1.9 0.5 (26%)2320.199  |
| **Όγκος κένωσης/ούρηση** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση αύξηση από την έναρξη% αλλαγής από την έναρξηnp-value\* | 166 ml 9 ml (5%)1135  | 146 ml 32 ml (21%)552<0.001  | 163 ml 43 ml (26%)1156<0.001  | 147 ml 24 ml (16%)250<0.001  |
| **Αρ. πανών/24ώρες** |
| Μέση τιμή κατά την έναρξηΜέση μείωση από έναρξη% αλλαγής από την έναρξη np-value\* | 3.0 0.8 (27%)238  | 2.8 1.3 (46%)236<0.001  | 2.7 1.3 (48%)242<0.001  | 2.7 1.0 (37%)2500.010  |

Σημείωση: Σε 4 από τις πιλοτικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρική σολιφενασίνη 10 mg και placebo. Σε 2 από τις 4 αυτές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε και ηλεκτρική σολιφενασίνη 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 σολιφενασίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) επιτυγχάνεται μετά από 3 έως 8 ώρες. Το tmax είναι ανεξάρτητο της δοσολογίας. 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 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 Ρ450 3Α4 (CYP3A4). Ωστόσο, υπάρχουν εναλλακτικές μεταβολικές οδοί που μπορούν να συμβάλλουν στον μεταβολισμό της σολιφενασίνης. Η συστηματική κάθαρση της σολιφενασίνης είναι περίπου 9,5 L/h και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της σολιφενακίνης είναι 45 – 68 ώρες. Μετά από του στόματος χορήγησης, ένας φαρμακολογικά ενεργός (4R-υδρόξυ-σολιφενασίνη) και τρεις ανενεργοί μεταβολίτες (Ν-γλυκουρονίδιο, Ν-οξείδιο και 4R-υδρόξυ-Ν-οξείδιο της σολιφενασίνης) έχουν αναγνωριστεί στο πλάσμα επιπρόσθετα της σολιφενασίνης.

Αποβολή

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης 10 mg [14C-επισημασμένης]-σολιφενασίνης, 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 4R-υδρόξυ-Ν-οξειδίο και το 8% ως 4R-υδροξύ μεταβολίτης (ενεργός μεταβολίτης).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση την ηλικία του ασθενούς. Μελέτες σε ηλικιωμένους έδειξαν ότι η έκθεση στην σολιφενασίνη, εκφραζόμενη ως AUC, μετά από χορήγηση ηλεκτρικής σολιφενασίνης (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 της σολιφενασίνης δεν έχει εδραιωθεί σε παιδιά και εφήβους.

*Φύλο*

Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης δεν επηρεάζεται από το φύλο.

*Φυλή*

Η φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης δεν επηρεάζεται από την φυλή.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Στις τιμές AUC και Cmax της σολιφενασίνης 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 στην σολιφενασίνη 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 σολιφενασίνης.

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 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, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονιμότητας, εμβρυϊκής/νεογνικής ανάπτυξης, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Στη μελέτη κατά την προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη σε ποντίκια, η θεραπεία της μητέρας με σολιφενασίνη 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, χωρίς προηγούμενα κλινικά συμπτώματα εμφανίστηκαν σε νεαρά ποντίκια που έλαβαν θεραπεία από την 10η ή 21η ημέρα μετά τη γέννα, με δόσεις που πέτυχαν φαρμακολογική δράση και που και οι δύο ομάδες είχαν υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με ενήλικα ποντίκια. Σε νεαρά ποντίκια που έλαβαν θεραπεία από τη 10η μεταγεννητική ημέρα, η έκθεση του πλάσματος ήταν υψηλότερες από ό, τι στα ενήλικα ποντίκια, από την 21η μεταγεννητική ημέρα και μετά, η συστηματική έκθεση ήταν συγκρίσιμη με ενήλικα ποντίκια. Οι κλινικές επιπτώσεις της αυξημένης θνησιμότητας σε νεαρά ποντίκια δεν είναι γνωστές.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου

Άμυλο αραβοσίτου

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη (E464)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Τάλκης (Ε553b)

Διοξείδιο του τιτανίου (Ε171)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο E172 (μόνο για την περιεκτικότητα των 5mg)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό E172 (μόνο για την περιεκτικότητα των 10mg).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες (blisters) από PVC/PVDC-Aluminium.

Τα διαθέσιμα μεγέθη συσκευασιών είναι: 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**ΑΡΗΤΗ A.Ε.**

Λεωφόρος Τατοΐου 52

136 77, Αχαρνές Αττικής

Τηλ: 210-8002650, Fax: 210-6207503

[www.ariti.gr](http://www.ariti.gr)

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

7/2017