**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SIVENACIN 5 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

SIVENACIN 10 mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

SIVENACIN 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης, που αντιστοιχούν σε 3,8 mg σολιφενασίνης. Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: λακτόζη μονοϋδρική (107,5 mg)

SIVENACIN 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ηλεκτρικής σολιφενασίνης, που αντιστοιχούν σε 7,5 mg σολιφενασίνης. Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: λακτόζη μονοϋδρική (215 mg)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

**Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.**

SIVENACIN 5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Κάθε δισκίο 5 mg είναι στρογγυλό, λευκό έως υπόλευκο, με χαραγμένο τον αριθμό «5» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά, διαμέτρου 7,6 mm και πάχους 3,4 mm.

SIVENACIN 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Κάθε δισκίο 10 mg είναι στρογγυλό, λευκό έως υπόλευκο, με χαραγμένο τον αριθμό «10» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά, διαμέτρου 9,6 mm και πάχους 4,3 mm.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Συμπτωματική θεραπεία της επιτακτικής ακράτειας ή/και συχνοουρίας και έπειξης για ούρηση όπως ενδέχεται να παρουσιαστούν σε ασθενείς με σύνδρομο υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης.

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

*Ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων*

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

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σολιφενασίνης σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η σολιφενασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης 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 αντιμετωπίζονται με προσοχή και να μην λαμβάνουν πάνω από 5 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

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

*Ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος* P450 3A4

Η μέγιστη δόση σολιφενασίνης πρέπει να περιοριστεί σε 5 mg όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κετοκοναζόλη ή θεραπευτικές δόσεις άλλων ισχυρών αναστολέων CYP3A4 π.χ. ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, ιτρακοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Το SIVENACIN πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα και να καταπίνεται ολόκληρο με υγρά. Μπορεί να λαμβάνεται 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 και σε ασθενείς που κινδυνεύουν να εμφανίσουν αυτές τις παθήσεις.

- Ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2)

- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, π.χ. κετοκοναζόλη (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 σολιφενασίνη. Εάν υπάρχει ουρολοίμωξη, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αντιβακτηριακή θεραπεία.

Η σολιφενασίνη πρέπει να χρησιμοποιείται 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 ξεπερνούν τα 5 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

- μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9, βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2), και οι δόσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 5 mg σε αυτούς τους ασθενείς.

- ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, π.χ. κετοκοναζόλη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

- κήλη οισοφαγικού τρήματος/γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή/και άτομα στα οποία συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά) που μπορούν να προκαλέσουν ή να επιτείνουν την οισοφαγίτιδα.

- αυτόνομη νευροπάθεια.

Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως προϋπάρχον σύνδρομο μακρού διαστήματος QT και υποκαλιαιμία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμη καθοριστεί σε ασθενείς με υπερλειτουργία του εξωστήρα μυ, νευρογενούς αιτιολογίας.

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

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

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

Η μέγιστη δράση της σολιφενασίνης 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 οδηγήσει σε πιο έντονα θεραπευτικά αποτελέσματα και ανεπιθύμητες ενέργειες. Ένα μεσοδιάστημα περίπου μίας εβδομάδας θα πρέπει να μεσολαβήσει μετά τη διακοπή της θεραπείας με σολιφενασίνη, πριν από την έναρξη οποιασδήποτε άλλης αντιχολινεργικής θεραπείας. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της σολιφενασίνης μπορεί 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 δείξει ότι σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σολιφενασίνη δεν αναστέλλει τα CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 ή 3A4 που προέρχονται από ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια. Επομένως, η σολιφενασίνη δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την κάθαρση των φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα CYP ένζυμα.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της σολιφενασίνης

Η σολιφενασίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης (200 mg/ημερησίως), ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4, έχει 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 σολιφενασίνης πρέπει να περιοριστεί σε 5 mg, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με κετοκοναζόλη ή με θεραπευτικές δόσεις άλλων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 π.χ. ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, ιτρακοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ταυτόχρονη θεραπεία σολιφενασίνης και ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Οι επιδράσεις τη 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. Δεδομένου ότι 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 στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

*Από του στόματος αντισυλληπτικά*

Η λήψη του SIVENACIN δεν έδειξε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της σολιφενασίνης σε συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη/λεβονοργεστρέλη).

*Βαρφαρίνη*

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

*Διγοξίνη*

Η λήψη σολιφενασίνης δεν έδειξε καμία επίδραση στη 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 επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα, την ανάπτυξη του εμβρύου ή τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Πρέπει να δίνεται προσοχή, όταν συνταγογραφείται σε εγκύους.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της σολιφενασίνης στο ανθρώπινο γάλα. Σε ποντικούς, η σολιφενασίνη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίθηκαν στο γάλα και προκάλεσαν μια δοσοεξαρτώμενη αποτυχία στην ανάπτυξη νεογνού (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση της σολιφενασίνης πρέπει επομένως να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

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

Δεδομένου ότι η σολιφενασίνη, όπως και άλλα αντιχολινεργικά, μπορεί να προκαλέσει θολή όραση και, όχι συχνά, υπνηλία και κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8. ανεπιθύμητες ενέργειες), η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών είναι δυνατόν να επηρεαστούν αρνητικά.

**4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Εξαιτίας της φαρμακολογικής επίδρασης της σολιφενασίνης, το SIVENACIN μπορεί να προκαλέσει αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (γενικά) ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Η συχνότητα των αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δοσοεξαρτώμενη.

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια 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 με το 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 ενεργειών σε μορφή πίνακα

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 |  |  | Ουρο  λοίμωξη  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 |  |  | Υπνηλία  Δυσγευσία | Ζάλη\*,  Κεφαλαλγία\* |  |  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Θολή όραση | Ξηροφθαλμία |  |  | Γλαύκωμα\* |
| Καρδιακές διαταραχές |  |  |  |  |  | Κοιλιακή ταχυκαρδία  δίκην ριπιδίου\*  Παρατεταμένο διάστημα QT  στο ηλεκτροκαρδιογράφημα\*  Κολπική μαρμαρυγή\*  Αίσθημα παλμών\*  Ταχυκαρδία\* |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου |  |  | Ρινική ξηρότητα |  |  | Δυσφωνία\* |
| Διαταραχές  γαστρεντερικού συστήματος | Ξηροστομία | Δυσκοιλιότητα  Ναυτία  Δυσπεψία  Κοιλιακό  άλγος | Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Ξηρότητα φάρυγγα | Απόφραξη  παχέος εντέρου  Ενσφήνωση  κοπράνων,  Έμετος\* |  | Ειλεός\*  Κοιλιακή  δυσφορία\* |
| Διαταραχές  του ήπατος και των χοληφόρων |  |  |  |  |  | Ηπατική διαταραχή\* Μη φυσιολογικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας\* |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  |  | Ξηροδερμία | Κνησμός\*,  Εξάνθημα\* | 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 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

|  |  |
| --- | --- |
| **Ελλάδα**  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 μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Η υψηλότερη δόση ηλεκτρικής σολιφενασίνης που χορηγήθηκε κατά λάθος σε έναν 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 υπερδολογίας με ηλεκτρική σολιφενασίνη, ο ασθενής πρέπει να λάβει θεραπεία με ενεργό άνθρακα. Η γαστρική πλύση είναι χρήσιμη, εάν εφαρμοστεί μέσα σε 1 ώρα, δεν πρέπει όμως να προκαλείται έμετος.

Όπως και με άλλα αντιχολινεργικά, τα συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν 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 ή/και 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 συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα 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

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 κυρίαρχα ο υπότυπος Μ3. Φαρμακολογικές μελέτες in vitro και in vivo υποδεικνύουν ότι η σολιφενασίνη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας του μουσκαρινικού υποδοχέα του υποτύπου Μ3. Επιπλέον, 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

Η 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, αμφότερες 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 από την έναρξη της θεραπείας και σταθεροποιείται μέσα σε μια περίοδο 12 εβδομάδων. Μια μακράς διάρκειας ανοιχτής θεραπείας 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 δεν παρουσίασαν επεισόδια ακράτειας, και επιπλέον το 35% των ασθενών πέτυχε συχνότητα ούρησης μικρότερη από 8 ουρήσεις ανά ημέρα. Επίσης η θεραπεία των συμπτωμάτων υπερλειτουργικής κύστης επέφερε όφελος σε αρκετές παραμέτρους που αφορούν την ποιότητα 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 στον ύπνο/ενέργεια.

*Αποτελέσματα (συγκεντρωτικά δεδομένα) από τέσσερις ελεγχόμενες μελέτες Φάσης 3, με διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Εικονικό φάρμακο** | **Σολιφενασίνη 5 mg άπαξ ημερησίως** | **Σολιφενασίνη 10 mg άπαξ ημερησίως** | **Τολτεροδίνη 2 mg δις ημερησίως** |
| **Αρ. ουρήσεων/24 ώρες** |  | | | |
| Μέση τιμή κατά την έναρξη  Μέση μείωση από την έναρξη % μεταβολής από έναρξη  n  τιμή p\* | 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%)  250  0,004 |
| **Αρ. επεισοδίων έπειξης/24 ώρες** |  | | | |
| Μέση τιμή κατά την έναρξη  Μέση μείωση από την έναρξη % μεταβολής από έναρξη  n  τιμή p\* | 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%)  250  0,031 |
| **Αρ. επεισοδίων ακράτειας/24 ώρες** | | | | |
| Μέση τιμή κατά την έναρξη  Μέση μείωση από την έναρξη % μεταβολής από έναρξη  n  τιμή p\* | 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%)  157  0,009 |
| **Αρ. επεισοδίων νυκτουρίας/24 ώρες** | | | | |
| Μέση τιμή κατά την έναρξη  Μέση μείωση από την έναρξη % μεταβολής από έναρξη  n  τιμή p\* | 1,8  0,4  (22%)  1005 | 2,0  0,6  (30%)  494  0,025 | 1,8  0,6  (33%)  1035  <0,001 | 1,9  0,5  (26%)  232  0,199 |
| **Όγκος κένωσης/ούρηση** | | | | |
| Μέση τιμή κατά την έναρξη  Μέση αύξηση από έναρξη % μεταβολής από έναρξη  n  τιμή p\* | 166 ml  9 ml  (5%)  1135 | 146 ml  32 ml  (21%)  552  <0,001 | 163 ml  43 ml  (26%)  1156  <0,001 | 147 m  24 ml  (16%)  250  <0,001 |
| **Αρ. πανών/24 ώρες** | | | | |
| Μέση τιμή κατά την έναρξη  Μέση μείωση από την έναρξη % μεταβολής από έναρξη  n  τιμή p\* | 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%)  250  0,010 |

Σημείωση: Σε 4 από τις βασικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε 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.

Δεν αξιολογήθηκαν όλες οι παράμετροι και οι θεραπευτικές ομάδες σε κάθε μεμονωμένη μελέτη. Επομένως, ο αριθμός των ασθενών που αναφέρονται μπορεί να παρεκκλίνει ανάλογα με την παράμετρο και τη θεραπευτική ομάδα.

\* Τιμή p για την κατά ζεύγη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Μετά τη λήψη δισκίων SIVENACIN η μέγιστη συγκέντρωση σολιφενασίνης στο πλάσμα (Cmax) επιτυγχάνεται μετά από 3 έως 8 ώρες. Ο tmax είναι ανεξάρτητος της δοσολογίας. Η Cmax και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξάνονται ανάλογα με τη δόση ανάμεσα σε 5 με 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 χορήγηση 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 στον μεταβολισμό της σολιφενασίνης. Η συστηματική κάθαρση της σολιφενασίνης είναι περίπου 9,5 L/ώρα 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

Μετά από μονή χορήγηση 10 mg [14C-επισημασμένης]-σολιφενασίνης, περίπου το 70% της ραδιενέργειας ανιχνεύτηκε 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 Ν-οξείδιο, το 9% ως μεταβολίτης 4R-υδρόξυ-Ν-οξείδιο και το 8% ως 4R-υδρόξυ μεταβολίτης (ενεργός μεταβολίτης).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι*

Καμία προσαρμογή δόσης με βάση την ηλικία του ασθενούς δεν απαιτείται. Μελέτες σε ηλικιωμένους έχουν δείξει 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 σε 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.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

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 της AUC και της Cmax της σολιφενασίνης ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε 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 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 που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν έχει μελετηθεί.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) η Cmax δεν επηρεάζεται, η AUC αυξάνεται κατά 60% και ο 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 της συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας, γονιμότητας, εμβυϊκής/νεογνικής ανάπτυξης, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Στη μελέτη κατά την προ- και μετα-γεννητική ανάπτυξη σε ποντικούς, 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 πρόδρομα κλινικά σημεία παρουσιάστηκε σε νεαρούς ποντικούς που έλαβαν θεραπεία από την ημέρα 10 ή 21 μετά τη γέννηση με δόσεις όπου επιτεύχθηκε υψηλότερη θνησιμότητα συγκριτικά με τους ενήλικους ποντικούς. Στους νεαρούς ποντικούς που έλαβαν θεραπεία από την ημέρα 10 μετά τη γέννηση, η έκθεση στο πλάσμα ήταν υψηλότερη απ’ ό,τι στους ενήλικους ποντικούς. Από την ημέρα 21 και μετά, η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με εκείνη στους ενήλικους ποντικούς. Οι κλινικές επιπτώσεις της αυξημένης θνησιμότητας στα νεαρά ποντίκια δεν είναι γνωστές.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (Ε 171) και πολυαιθυλενογλυκόλη

**6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3. Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

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

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

10, 20, 30, 50, 90 ή 100 Αλουμ. / PVC συσκευασία τύπου blister ή Αλουμ. / PVC/PE/PCTFE συσκευασία τύπου blister. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού, και απόρριψη (εάν απαιτείται)**

Καμία ειδική απαίτηση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

RAFARM AEBE

Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό 15451

Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ 2106776550

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**