

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.

VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby.

Pęcherz nadreaktywny (OAB, ang. *overactive bladder*) to jednostka chorobowa, którą charakteryzuje zespół objawów takich jak: częstomocz, parcie naglące i nietrzymanie moczu z parcia, występujące jako pojedynczy objaw lub ich połączenie (Futyma, 2008). Badanie przeprowadzone na grupie ponad 2 mln Europejczyków z pęcherzem nadreaktywnym wykazało, że częstomocz (85%), parcie naglące (54%) oraz nietrzymanie moczu z parcia (36%) były najczęściej wymienianymi objawami. W przypadku pęcherza nadreaktywnego nie występują żadne czynniki patologiczne, takie jak nowotwór, kamica, czy infekcja, które mogłyby tłumaczyć te objawy (Surkont, 2006). Nietrzymanie moczu zgodnie z definicją ICS (International Continence Society) to mimowolne oddawanie moczu (mikcja). Pęcherz nadreaktywny wpływa negatywnie na jakość życia milionów ludzi stwarzając problemy zarówno natury higienicznej, jak i socjalnej.

Nietrzymanie moczu dotyczy osób w każdym wieku oraz obojga płci, choć najczęściej problem ten występuje u osób w wieku podeszłym oraz u kobiet obejmując nawet 20% kobiet powyżej 40 roku życia. Wraz z wiekiem liczba osób z nietrzymaniem moczu wzrasta i już 50% kobiet oraz ponad 30% mężczyzn powyżej 80 roku życia cierpi na to schorzenie. W przypadku pęcherza nadreaktywnego szacuje się, że problem ten dotyczy około 50 mln mieszkańców Europy. Aż 40% pacjentów nie rozmawiało o swojej dolegliwości z lekarzem, a spośród pozostałych 60%, tylko 27% było poddanych leczeniu. Dolegliwość ta może dotknąć osoby w każdym wieku, a zapadalność na nią wzrasta wraz z wiekiem (zwiększenie liczby chorych było obserwowane po 44. roku życia u kobiet i po 64. roku życia u mężczyzn).

Leczenie farmakologiczne najczęściej polega na zastosowaniu antagonistów receptorów muskarynowych (darifenacyna, fesoterodyna, oksybutynina, solifenacyna, tolterodyna i tropsium), które ograniczają nadmierną kurczliwość mięśnia wypieracza. Najbardziej znane w Polsce są oksybutynina, darifenacyna i solifenacyna. Obecnie prowadzone są na świecie badania kliniczne oceniające skuteczność leków o innych mechanizmach działania lub drogach podawania, umożliwiające stosowanie leku raz na dobę lub rzadziej, jak w przypadku toksyny botulinowej podawanej dopęcherzowo (Futyma, 2008).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii.

W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym potwierdzono wysoką skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów (n=2205) z pęcherzem nadreaktywnym, którzy otrzymywali solifenacynę w dawkach 5 i 10 mg przez 12 tygodni (Garely, 2006 i 2007).

W badaniu klinicznym prowadzonym z podwójną ślepą próbą i kontrolą placebo potwierdzono skuteczność i tolerancję solifenacyny u pacjentów (n=739) z pęcherzem nadreaktywnym, gdzie istotnemu zmniejszeniu uległa liczba nagłych epizodów choroby (Karrarn, 2009).

W wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym z podwójną ślepą próbą i kontrolą placebo oceniano skuteczność, bezpieczeństwa i tolerancję solifenacyny stosowanej przez 12 tygodni w dawce dobowej 5 mg i 10 mg u chorych z pęcherzem nadreaktywnym (OAB). Wykazano, że solifenacyna znacząco poprawia wszystkie główne objawy OAB, w tym częstotliwość oddawania moczu, parcie na mocz oraz nietrzymanie moczu (Cardozo, 2004).

W dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych z podwójną ślepą próbą i kontrolą placebo oceniano skuteczność solifenacyny w zmniejszeniu liczby oddawania moczu w ciągu 24 h oraz potwierdzenia jej bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów z objawami OAB. Wykazano, że solifenacyna zwiększa objętość oddawanego moczu, co wskazuje na jej istotny efekt kliniczny (Gittelman, 2003).

Systematyczny przegląd 9 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność solifenacyny wykazał, że badana substancja istotnie zmniejszała ostre epizody OAB, częste oddawanie moczu i epizody nietrzymania moczu w ciągu 24 h (Luo, 2012).

VI.2.3 Brakujące informacje dotyczące korzyści wynikających z terapii.

Nie odnotowano wpływu wieku, rasy oraz płci na skuteczność terapeutyczną produktów leczniczych Solifurin, 5 mg oraz Solifurin, 10 mg, tabletki powlekane.

VI.2.4 Streszczenie danych o bezpieczeństwie.

Ważne zidentyfikowane ryzyko:

Ryzyko	Znane informacje	Zapobieganie
Reakcja anafilaktyczna	Po wprowadzeniu leku do obrotu u niektórych pacjentów leczonych bursztynianem solifenacyny obserwowano	Jeżeli u pacjenta rozwinie się reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć

	występowanie reakcji anafilaktycznej.	odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze
Obrzęk naczynioruchowy i inne reakcje nadwrażliwości	U niektórych pacjentów przyjmujących bursztynian solifenacyny po wprowadzeniu do obrotu obserwowano obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem dróg oddechowych.	Jeżeli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i (lub) stosowne środki zaradcze.
Zatrzymanie moczu	Stosowanie Solifurinu może powodować zatrzymanie moczu.	Solifurin należy stosować ostrożnie u pacjentów z istotnym klinicznie zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu oraz rozważenie leczenia opartego na indywidualnej ocenie bilansu korzyści i zagrożeń.
Spowolnienie perystaltyki	U niektórych pacjentów przyjmujących bursztynian solifenacyny po wprowadzeniu do obrotu obserwowano zaparcia, nudności, niestrawność, ból brzucha, niedrożność okrężnicy, zaklinowanie stolca, niedrożność jelita.	Solifurin należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego oraz rozważenie leczenia opartego na indywidualnej ocenie bilansu korzyści i zagrożeń.
Zaburzenia akomodacji	Stosowanie Solifurinu może powodować zaburzenia akomodacji	Ciągłe monitorowanie stanu pacjenta pod kątem ewentualnych zaburzeń akomodacji oraz rozważenie leczenia opartego na indywidualnej ocenie bilansu korzyści i zagrożeń.

Ważne potencjalne ryzyko:

Ryzyko	Znane informacje
Wydłużenie odcinka QT	U pacjentów, u których występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz Torsade de Pointes.
Zapalenie przełyku (choroba refluksowa przełyku)	Solifurin należy stosować ostrożnie u pacjentów z przepukliną rozworu przełykowego, refluksiem żołądkowo-przełykowym i (lub) jednocześnie stosujących produkty lecznicze mogące spowodować zapalenie przełyku lub je zaostrzyć (takie jak bisfosfoniany);

Ważne brakujące informacje:

Ryzyko	Znane informacje
Stosowanie w okresie ciąży	Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania solifenacyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, rozwój zarodka/płodu lub przebieg poród. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży.
Stosowanie w okresie laktacji	Nie ma danych dotyczących przenikania solifenacyny do mleka matki. W badaniach wykonywanych na myszach stwierdzono, że solifenacyna i (lub) jej metabolity przenikały do mleka matki, powodując zależne od dawki zaburzenia prawidłowego rozwoju noworodków. Z tego względu produktu leczniczy Solifurin nie należy stosować u karmiących matek.

VI.2.5 Podsumowanie kroków podejmowanych w celu ograniczenia ryzyka dotyczących bezpieczeństwa.

Produkty lecznicze Solifurin, 5 mg oraz Solifurin, 10 mg, tabletki powlekane posiadają Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczoną dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Ulotka dołączona do opakowania stanowi skróconą wersję ChPL napisaną w języku zrozumiałym dla pacjenta. Przedstawione w tych dokumentach działania traktowane są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla pacjenta produktów leczniczych Solifurin, 5 mg oraz Solifurin, 10 mg, tabletki powlekane znajdzie na stronie URPL.

Lek ten nie ma wdrożonych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu.

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w czasie.

Nie dotyczy.