

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Vesicare przeznaczone do publicznej wiadomości

Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder*, OAB) jest częstym schorzeniem, które dotyka około jedną na sześć dorosłych osób, zarówno mężczyzn, jak i kobiety. OAB nie wynika z procesu starzenia, ale z wiekiem zwiększa się ryzyko zachorowania na OAB.

Napełnianie i opróżnianie pęcherza jest złożoną interakcją pomiędzy nerkami, sygnałami nerwowymi i aktywnością mięśni. Nerki wytwarzają mocz, który jest gromadzony w pęcherzu. Wraz z wypełnianiem się pęcherza sygnały nerwowe alarmują mózg i ostatecznie powoduje to potrzebę oddania moczu. Podczas oddawania moczu, sygnały nerwowe koordynują rozluźnienie mięśni dna miednicy i mięśni cewki moczowej (mięśni zwieraczy układu moczowego). Mięśnie pęcherza napinają się i wypychają mocz na zewnątrz.

OAB jest stanem, który jest określony przez zespół objawów. Objawy te występują, ponieważ mięśnie pęcherza zaczynają kurczyć się mimowolnie. Ten skurcz stwarza nagłą potrzebę oddania moczu. Potrzeba ta (nagle parcie na mocz) może być trudna do powstrzymania, a zespół pęcherza nadreaktywnego może prowadzić do mimowolnego oddawania moczu (nietrzymania moczu).

Inne objawy to częste oddawanie moczu (oddawania moczu: 8 lub więcej razy dziennie) i budzenie się dwa lub więcej razy w nocy, aby oddać mocz (nokturia).

Chociaż OAB nie zagraża życiu, to ma istotny wpływ na jego jakość, szczególnie na stany emocjonalne, zaburzenia snu i przerywane cykle snu, zdrowie seksualne, wydajności pracy i ogólne dobre samopoczucie, prowadząc do izolacji społecznej i depresji.

Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Solifenacyna należy do grupy leków zwanych lekami antymuskarynowymi. Jest ona stosowana w leczeniu objawów choroby zwanej zespołem pęcherza nadreaktywnego. Objawy te obejmują: występowanie silnej, nagłej potrzeby oddania moczu bez wcześniejszego zasygnalizowania, występowanie częstego oddawania moczu lub moczenie się spowodowane niemożnością dojścia do łazienki na czas.

Efekt działania solifenacyny (przyjmowanej przez 1811 pacjentów) porównano z działaniem placebo (1216 pacjentów). Prawie wszyscy pacjenci byli leczeni przez 12 tygodni i mieli możliwość kontynuowania leczenia do 52 tygodni. Efekt działania bursztynianu solifenacyny można było zaobserwować po jednym tygodniu leczenia i utrzymywał się on przez okres 12 tygodni. Badania dotyczące długotrwałego stosowania również wykazały, że efekt ten utrzymywał się przez co najmniej 12 miesięcy.

Po 12 tygodniach leczenia u niemal połowy pacjentów cierpiących na nietrzymanie moczu (mimowolne oddawanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, nie występowały epizody

nietrzymania moczu. Ponadto, u około jednej trzeciej pacjentów częstość oddawania moczu spadła do mniej niż 8 razy w ciągu dnia. Zastosowanie solifenacyny w leczeniu objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego poprawiło także jakość życia pacjenta. Pacjenci czuli się ogólnie zdrowsi, gdyż byli w mniejszym stopniu obciążeni przez fizyczny, społeczny i emocjonalny stres związany z ich stanem.

Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Solifenacyny nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów poddawanych hemodializie (filtrowanie krwi w celu usunięcia szkodliwych substancji, nadmiaru soli i wody, gdy nerki znacznie utraciły zdolność funkcjonowania), z ciężkimi schorzeniami przewodu pokarmowego i z nużliwością mięśni (miastenia gravis: rzadka choroba, która powoduje, że niektóre mięśnie stają się słabe) a zatem nie powinna być ona stosowana u tych pacjentów. Działanie solifenacyny jest obecnie badane u dzieci i młodzieży z OAB i pęcherzem neurogennym (brak kontroli nad funkcją pęcherza z powodu problemów neurologicznych, takich jak uraz rdzenia kręgowego, guz lub udar).

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	To, co jest poznane	Zapobieganie
Wydłużenie odstępu QT	Odstęp QT jest miarą aktywności elektrycznej serca, która może być określona przez elektrokardiogram (EKG). Torsade de pointes (wielokształtny częstoskurcz komorowy) jest rodzajem szybkiego bicia serca, które może być wynikiem wydłużonego odstępu QT. Niektórzy pacjenci mają w swojej historii medycznej lub rodzinnej zespół długiego odstępu QT; małe ilości potasu we krwi (hipokaliemia), a także niektóre leki mogą także powodować wydłużenie odstępu QT. Zespół długiego odstępu QT jest zaburzeniem rytmu serca, które może potencjalnie spowodować szybkie, chaotyczne bicie serca. Te szybkie bicie serca mogą wywołać nagłe omdlenia lub zatrzymanie akcji serca.	Wydłużenie odstępu QT i torsade de pointes obserwowano u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej istniejący zespół długiego odstępu QT i małe stężenie potasu we krwi. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas podawania solifenacyny.
Reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często mogą wystąpić reakcje alergiczne na solifenacynę. Nadwrażliwość może występować, jako nagły miejscowy obrzęk tkanek miękkich ciała (np. gardła lub języka), trudności w oddychaniu i/lub świąd i wysypka (obrzęk naczynioruchowy). Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować wysypkę skórną (może być ona swędząca), pokrzywkę i rzadko obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła, który może powodować trudności w połykaniu lub	Pacjenci, którzy są uczuleni na solifenacynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku nie powinni jej stosować. Jeśli u pacjenta wystąpiła nagła i przebiegająca w gwałtowny sposób reakcja nadwrażliwości lub ciężka reakcja skórna (np. pęcherze i złuszczenie się skóry), powinien on natychmiast poinformować o tym swojego lekarza i zaprzestać przyjmowania solifenacyny.

Zagrożenie	To, co jest poznane	Zapobieganie
	<p>oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy). Obrzęk naczynioruchowy (alergia skóry, która prowadzi do obrzęku występującego w tkance bezpośrednio pod powierzchnią skóry) łącznie z niedrożnością dróg oddechowych (trudności w oddychaniu) został opisany u niektórych pacjentów przyjmujących solifenacynę. Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, solifenacynę należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie i/lub podjąć stosowne działania</p>	
Zatrzymanie moczu	<p>Zatrzymanie moczu lub niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza może wystąpić podczas leczenia solifenacyną. Pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zatrzymania moczu z powodu starszego wieku, obecności współistniejących chorób, takich jak niedrożność ujścia pęcherza, łagodny rozrost prostaty, zaburzenia neurologiczne, infekcje i inne. Działania niepożądane dotyczące trudności w oddawaniu moczu obserwowano niezbyt często (1 na 100 osób), a w rzadkich przypadkach (1 na 1000 osób) zgłaszano gromadzenie się moczu w pęcherzu z powodu niezdolności do opróżnienia pęcherza (zatrzymanie moczu).</p>	<p>Solifenacyna nie powinna być przyjmowana przez pacjentów, którzy nie są zdolni do oddawania moczu lub całkowitego opróżnienia pęcherza (zatrzymanie moczu). Jeśli występuje którykolwiek z objawów niepożądanych, takich jak trudności w oddawaniu moczu lub niemożność opróżnienia pęcherza, przyjmowanie solifenacyny należy przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie i/lub podjąć należne działania.</p>
Jaskra	<p>Jaskra to termin, który opisuje grupę chorób oczu, które wpływają na zdolność widzenia. Jaskra rozwija się często w obu oczach, zwykle w różnym stopniu. W jednym oku jaskra może rozwinąć się szybciej niż w drugim. Jaskra występuje, gdy „kratka odpływowa” (tzw. beleczkowanie) w obrębie oka staje się nieco zablokowana. Powoduje to utrudnienie odpływu płynu (cieczy wodnistej oka) z oka. Gdy płyn nie odpływa prawidłowo, ciśnienie narasta. Nazywa się ono ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Może to doprowadzić do uszkodzenia nerwu wzrokowego (który łączy oko z mózgiem) i włókien nerwowych siatkówki (światłoczułej tkanki nerwowej, wyściełającej tylną część gałki ocznej). Zwiększenie ciśnienia w oczach zgłaszano jako działanie niepożądane powiązane ze stosowaniem solifenacyny, ale jego częstotliwość nie jest znana, ponieważ nie może być określona na podstawie dostępnych danych.</p>	<p>Pacjenci, którzy cierpią z powodu zwiększonego ciśnienia w oczach, ze stopniową utratą wzroku (jaskra) nie powinni być leczeni solifenacyną. Regularne wizyty u okulisty przyczynią się do zapewnienia, że wszelkie objawy jaskry zostaną wykryte odpowiednio wcześniej i pozwolą na rozpoczęcie leczenia. Jaskra może być leczona kroplami do oczu, terapią laserową lub operacyjnie. Jednak wczesne rozpoznanie jest ważne, ponieważ wszelkie uszkodzenia oczu są nieodwracalne. Leczenie ma na celu kontrolowanie jaskry i minimalizację uszkodzeń. Nieleczona jaskra może spowodować uszkodzenie wzroku (utrata wzroku, która nie może być w pełni skorygowana za pomocą okularów lub soczewek kontaktowych). Ale jeśli jaskra jest zdiagnozowana i leczona odpowiednio wcześniej, można zapobiec dalszym uszkodzeniom wzroku</p>
Niedrożność jelit	<p>Niedrożność jelit charakteryzuje się tymczasowym brakiem obecności normalnych kurczliwych ruchów ściany</p>	<p>Pacjenci z grupy ryzyka, u których spowolnioną pracę układu pokarmowego (ruchy żołądka i jelit), lub którzy cierpią na</p>

Zagrożenie	To, co jest poznane	Zapobieganie
	<p>jelita. Tak jak zatkanie (zablokowanie) jelit, niedrożność jelit uniemożliwia poruszanie się (pasaż) zawartości jelitowej. Objawami niedrożności jelit są wzdęcia, nudności, wymioty, ciężkie zaparcia, utrata apetytu i skurcze.</p> <p>Działania niepożądane powodowane niedrożnością układu pokarmowego (zaparcia) są powszechnie raportowane (1 na 100 osób), natomiast utknięcie dużej ilości twardego stolca w jelicie grubym (zaklinowanie stolca) zgłaszano rzadko (1 na 1000 osób).</p>	niedrożność układu pokarmowego (zaparcia), powinni poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania solifenacyny

Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	To, co jest poznane (w tym powód, dlaczego zagrożenie jest uważane za potencjalne)
Brak	

Brakujące informacje

Zagrożenie	To, co jest poznane
Stosowanie solifenacyny u niemowląt i dzieci narażonych na solifenacynę bezpośrednio lub poprzez karmienie piersią Brak	<p>U myszy, pochodne solifenacyny przenikały do mleka matki. Jednak u ludzi, nie są dostępne dane dotyczące przenikania substancji związanych z solifenacyną do mleka matki. U młodych myszy, które były narażone na solifenacynę od 10 dnia po urodzeniu, zaobserwowano zwiększoną śmiertelność u 16 do 41-dniowych osobników. Za główną przyczynę śmierci jest uważany stres związany z dawkowaniem i interwencją, jednak efekt solifenacyny nie może być wykluczony. Czas śmierci jest związany z okresem rozwoju u myszy cholinergicznego układu nerwowego (układu nerwowego, który wykorzystuje cząsteczkę o nazwie "acetylocholina" do wysyłania sygnałów w obrębie ciała), i bariery krew-mózg (warstwy ochronnej pomiędzy krwią i mózgiem). U ludzi układy te są uważane za w pełni dojrzałe odpowiednio przy urodzeniu i w 6 miesiącu życia. Zatem, podczas gdy konsekwencje kliniczne wyników w młodych myszy nie są znane, ryzyko dla niemowląt w wieku 6 miesięcy i powyżej, uważa się za niskie. Zaobserwowane zwiększenie częstości zgonów u młodszych, niedojrzałych myszy jest również uważane za związane z wyższą ekspozycją na solifenacynę, obserwowaną u myszy w wieku poniżej 21 dni. Nie uważa się tego za zagrożenie dla dzieci powyżej 6 miesiąca życia, ponieważ dawki, jakie będą używane w celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego będą dostosowane w oparciu o model farmakokinetyczny oparty na bazie fizjologicznej (model prognozujący sposób, w jaki solifenacyna jest przetwarzana w rozwijających się organizmach niemowląt i dzieci).</p>
Stosowanie w ciąży	<p>Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące kobiet, które zaszły w ciążę podczas przyjmowania solifenacyny. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, rozwój zarodka/płodu lub urodzenie dziecka. Skutki stosowania solifenacyny u kobiet w ciąży nie są znane.</p>

Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (Summary of Product Characteristics - SmPC), która dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia stanowi źródło szczegółowych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja w języku potocznym jest dostarczana w formie ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania (Package Leaflet - PL). Działania opisane w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu Lista badań w planie rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu

Badanie/działanie (w tym numer badania)	Cele	Kwestie bezpieczeństwa i skuteczności określone w badaniu	Status	Planowany termin składania wyników (okresowych i) końcowych
905-EC-012 (Badanie BESIDE) Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkiowe badanie fazy 3b (kategoria 4)	Skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja stosowania solifenacyny 5 mg w skojarzeniu z mirabegronem 50 mg w porównaniu do solifenacyny 5 mg i 10 mg stosowanej w monoterapii.	Wyższość solifenacyny 5 mg w skojarzeniu z mirabegronem 50 mg w porównaniu do solifenacyny 5 mg i 10 mg w monoterapii. Częstość występowania i nasilenia TEAEs (zdarzeń niepożądanych spowodowanych leczeniem) włączając ryzyko zatrzymania moczu, zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla parametrów życiowych. EKG, PVR (objętości zalegającego moczu po mikcji) i wyników laboratoryjnych (hematologii, biochemii i analizy moczu)	Trwające	Kwartał 2 2015

Badania, które są warunkiem dopuszczenia do obrotu

Brak

Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 26 Znaczące zmiany do Planu Zarządzania Ryzykiem w czasie

Wersja	Data	Kwestie bezpieczeństwa	Komentarz
Nie dotyczy			