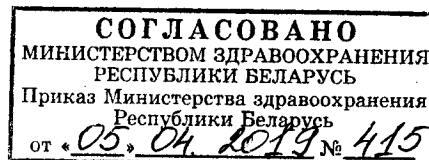


НД РБ
57 39 - 2016



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ВЕЗИКАР™ /VESICARE™

Торговое название препарата: ВЕЗИКАР™

Международное непатентованное название (МНН): солифенацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка 5 мг содержит: ядро - *активное вещество* - солифенацина сукцинат 5 мг, *вспомогательные вещества* – лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза 3 мПа·с, магния стеарат; состав плёночного покрытия: опадрай жёлтый 03F12967 (гипромеллоза 6 мПа·с, тальк, макрогол 8000, титана диоксид, железа оксид желтый).

Одна таблетка 10 мг содержит: ядро - *активное вещество* - солифенацина сукцинат 10 мг, *вспомогательные вещества* – лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза 3 мПа·с, магния стеарат; состав плёночного покрытия: опадрай розовый 03F14895 (гипромеллоза 6 мПа·с, тальк, макрогол 8000, титана диоксид, железа оксид красный).

Описание

Таблетка 5 мг – круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая оболочкой светло-желтого цвета, имеющая маркировку "150" и логотип компании на одной стороне.

Таблетка 10 мг – круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая оболочкой, светло-розового цвета, имеющая маркировку "151" и логотип компании на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи

Код АТХ: G04B D08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакологические исследования, проводившиеся *in vitro* и *in vivo*, показали, что солифенацин является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов, преимущественно M₃ подтипа. Также было установлено, что солифенацин имеет низкое или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам.

Эффективность препарата Везикар в дозах 5 мг и 10 мг, изученная в нескольких двойных слепых, рандомизированных, контролируемых клинических испытаниях на мужчинах и женщинах с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже в течение первой недели лечения и стабилизировалась на протяжении последующих 12 недель лечения. Максимальный эффект Везикара может быть выявлен через 4 недели. Эффективность сохраняется в течение длительного применения (по меньшей мере - 12 месяцев).

Фармакокинетика

Общие характеристики

Абсорбция: Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 3-8 часов. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) не зависит от дозы. C_{max} и площадь под кривой (ППК) зависимости концентрации от времени увеличиваются пропорционально повышению дозы

от 5 до 40 мг. Абсолютная биодоступность - 90%. Прием пищи не влияет на C_{max} и ППК солифенацина.

Распределение: Объем распределения солифенацина после внутривенного введения составляет примерно 600 л. Солифенацин в значительной степени (около 98%) связан с белками плазмы, преимущественно с α_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм: Солифенацин активно метаболизируется печеночными ферментами, преимущественно цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Однако существуют альтернативные метаболические пути, посредством которых может осуществляться метаболизм солифенацина. Системный клиренс солифенацина составляет около 9,5 л/час, а конечный период полувыведения равен 45-68 часам. После приема препарата внутрь в плазме помимо солифенацина были идентифицированы следующие метаболиты: один фармакологически активный (4R-гидроксисолифенацин) и три неактивных (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифенацина).

Выведение: После однократного введения 10 мг ^{14}C -меченого солифенацина спустя 26 дней около 70% радиоактивности было обнаружено в моче и 23% в фекалиях. В моче примерно 11% радиоактивности обнаружено в виде неизмененного активного вещества, около 18% в виде N-оксидного метаболита, 9% в виде 4R-гидрокси-N-оксидного метаболита и 8% в виде 4R-гидрокси метаболита (активный метаболит).

Фармакокинетика солифенацина линейна в терапевтическом диапазоне доз.

Особенности фармакокинетики у отдельных категорий пациентов

Возраст: Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста больных. Исследования показали, что экспозиция солифенацина (5 и 10 мг), выраженная в виде ППК, была сходной у здоровых пожилых индивидов (от 65 до 80 лет) и у здоровых молодых индивидов (< 55 лет). Средняя скорость абсорбции, выраженная в виде t_{max} , была несколько ниже, а конечный период полувыведения примерно на 20% длиннее у пожилых людей. Эти незначительные различия не являются клинически значимыми.

Фармакокинетика солифенацина не определялась у детей и подростков.

Пол: Фармакокинетика солифенацина не зависит от пола пациента.

Раса: Расовая принадлежность не влияет на фармакокинетику солифенацина.

Почечная недостаточность: ППК и C_{max} солифенацина у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью незначительно отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) экспозиция солифенацина значительно выше - увеличение C_{max} составляет около 30%, ППК - более 100% и $t_{1/2}$ - более 60%. Отмечена статистически значимая взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина. Фармакокинетика у пациентов, подвергающихся гемодиализу, не изучалась.

Печеночная недостаточность: У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (показатель Child-Pugh от 7 до 9) величина C_{max} не меняется, ППК увеличивается на 60%, $t_{1/2}$ увеличивается вдвое. Фармакокинетика у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не определялась.

Показания к применению

Лечение ургентного (императивного) недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию, характерных для пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

Противопоказания

- задержка мочеиспускания;
- тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон);

- миастения gravis;
- закрытоугольная глаукома;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- проведение гемодиализа;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами СYP3A4, например, кетоконазолом.

Особые указания

Прежде чем начать лечение Везикаром, следует установить, нет ли других причин нарушения мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевания почек). Если выявлена инфекция мочевых путей, следует начать соответствующее антибактериальное лечение.

Везикар следует с осторожностью назначать пациентам:

- с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, ведущей к риску развития задержки мочи;
- с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями;
- с риском пониженной моторики желудочно-кишечного тракта;
- с тяжелой почечной (клиренс креатинина ≤ 30 мл в минуту) и умеренной печеночной (показатель Child-Pugh от 7 до 9) недостаточностью; дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг;
- одновременно принимающим сильный ингибитор СYP3A4, например, кетоконазол;
- с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагальным рефлюксом и пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты (например, бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит;
- с автономной нейропатией.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, лактазной недостаточностью лопарей (саамов), глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать препарат.

У пациентов с факторами риска, такими как имеющийся синдром удлиненного интервала QT и гипокалиемия, наблюдалось удлинение интервала QT и двунаправленная тахикардия.

Безопасность и эффективность у пациентов с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря еще не установлена.

При применении солифенацина сукцината у некоторых пациентов отмечался ангионевротический отек с обструкцией дыхательных путей. При развитии ангионевротического отека лечение солифенацина сукцинатом следует прекратить и провести соответствующую терапию и/или принять необходимые меры.

У пациентов, получавших лечение солифенацина сукцинатом, отмечались анафилактические реакции. При развитии анафилактических реакций лечение солифенацина сукцинатом следует прекратить и провести соответствующую терапию и/или принять необходимые меры.

Применение при беременности и в период лактации

Нет клинических данных о женщинах, которые забеременели во время приема солифенацина. Исследования на животных не выявили прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды. Следует соблюдать осторожность при назначении данного препарата беременным женщинам.

Нет данных об экскреции солифенацина с молоком у людей. Применение Везикара не рекомендуется в период грудного вскармливания.

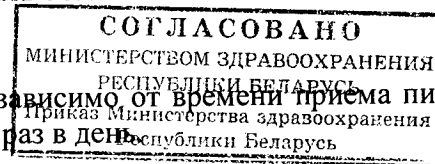
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь № _____ от _____

Влияние на способность водить автомобиль и управлять механизмами

Солифенацин, подобно другим антихолинергическим препаратам, может вызывать нечеткость зрительного восприятия, а также (редко) сонливость и чувство усталости, что может отрицательно сказаться на способности управлять автомобилем и работать с механизмами.

Способ применения и дозы

По 5 мг один раз в день внутрь, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в день.

**Применение у детей**

Безопасность и эффективность препарата Везикар у детей не установлена. В связи с этим препарат не следует применять у детей.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Суточная доза для таких пациентов не должна превышать 5 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с умеренной степенью нарушения функции печени (7-9 баллов по шкале Child-Pugh). Суточная доза для таких пациентов не должна превышать 5 мг.

Мощные ингибиторы цитохрома P450 3A4

Максимальная доза препарата Везикар должна быть ограничена 5 мг при одновременном приеме с кетоконазолом или терапевтическими дозами других мощных ингибиторов CYP3A4, таких как ритонавир, нелфинавир, итраконазол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Везикар может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота этих нежелательных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект Везикара - сухость во рту. Она наблюдалась у 11% пациентов, получавших дозу 5 мг в день, у 22% пациентов, получавших дозу 10 мг в день, и у 4%, получавших плацебо. Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прерыванию лечения. В целом приверженность лечению (комплаенс) была очень высока.

В таблице ниже приводятся остальные побочные эффекты, зарегистрированные в клинических исследованиях Везикара:

Классы систем и органов по MedDRA	Очень часто (>1/10)	Часто (>1/100, <1/10)	Нечасто (>1/1000, <1/100)	Редко (>1/10 000, <1/1000)	Очень редко (<1/10 000)	Неизвестно (невозможно установить на основании имеющихся данных)
Инфекционные и паразитарные заболевания			инфекция мочевыводящих путей, цистит			

Классы систем и органов по MedDRA	Очень часто (>1/10)	Часто (>1/100, <1/10)	Нечасто (>1/1000, <1/100)	Редко (>1/10 000, <1/1000)	Очень редко (<1/10 000)	Неизвестно (невозможно установить на основании имеющихся данных)
Нарушения со стороны иммунной системы						анафилактическая реакция*
Нарушения питания и обмена веществ						снижение аппетита*, гиперкалиемия*
Психические расстройства					галлюцинации*, спутанность сознания*	делирий*
Нарушения со стороны нервной системы			сонливость, дисгевзия	головокружение*, головная боль*		
Нарушения со стороны органа зрения		нечеткость зрения	сухость глаз			глаукома*
Нарушения со стороны сердца						двунаправленная тахикардия*, электрокардиограмма - удлинение интервала QT*, мерцательная аритмия*, учащенное сердцебиение*, тахикардия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			сухость слизистой оболочки полости носа			дисфония*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	сухость во рту	запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость в горле	обструкция толстой кишки, копростаз, рвота*		кишечная непроходимость*, абдоминальный дискомфорт*
Нарушения со стороны печени и желчного пузыря						заболевание печени*, отклонение от нормы показателей функции печени*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			сухость кожи	зуд*, сыпь*	мультиформная эритема*, крапивница*, ангионевротический отек*	экссфолиативный дерматит*
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и						мышечная слабость*

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Классы систем и органов по MedDRA	Очень часто (>1/10)	Часто (>1/100, <1/10)	Нечасто (>1/1000, <1/100)	Редко (>1/10 000, <1/1000)	Очень редко (<1/10 000)	Неизвестно (невозможно установить на основании имеющихся данных)
соединительной ткани						
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			затруднение мочеиспускания	задержка мочи		почечная недостаточность*
Общие расстройства и нарушения в месте введения			утомляемость, периферический отек			

*Наблюдалось в пострегистрационном периоде

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Аллергические реакции во время клинических испытаний не отмечались. Однако возможность аллергических реакций не следует исключать.

Передозировка

Самая высокая доза солифенацина, которая использовалась добровольцами, составляла 100 мг в виде однократной дозы. При этой дозе наиболее часто отмечались следующие побочные эффекты: головная боль (легкая), сухость во рту (умеренная), головокружение (умеренное), сонливость (легкая) и нечеткость зрения (умеренная). О случаях острых передозировок не сообщалось. В случаях передозировки следует назначить активированный уголь, промыть желудок, но не следует вызывать рвоту. Как и в случаях передозировки других антихолинергических средств, симптомы следует лечить следующим образом:

- при тяжелых антихолинергических эффектах центрального действия (галлюцинации, выраженная возбудимость) - физостигмин или карбахол;
- при судорогах или выраженной возбудимости – бензодиазепины;
- при дыхательной недостаточности – искусственное дыхание;
- при тахикардии - бета-блокаторы;
- при острой задержке мочи – катетеризация;
- при мириазае - закапывать в глаза пилокарпин и/или поместить больного в темное помещение.

Как и в случае передозировки других антихолинергических препаратов, особое внимание следует уделять пациентам с установленным риском удлинения интервала QT (т. е. при гипокалиемии, брадикардии и при одновременном приеме препаратов, вызывающих удлинения интервала QT) и пациентам с сердечными заболеваниями (ишемия миокарда, аритмии, застойная сердечная недостаточность).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакологическое взаимодействие

Сопутствующее лечение лекарственными средствами с антихолинергическими свойствами может привести к более выраженным терапевтическим и нежелательным эффектам. После прекращения приема солифенацина следует сделать примерно недельный перерыв, прежде чем начинать лечение другим антихолинергическим препаратом. Терапевтический эффект может быть снижен при одновременном приеме агонистов холинергических рецепторов.

Солифенацин может снизить эффект лекарственных препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта, например - метоклопрамида и цизаприда.

Фармакокинетическое взаимодействие

Исследования *in vitro* показали, что в терапевтических концентрациях солифенацин не ингибирует CYP1A 1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4, выделенные из микросом печени человека. Поэтому маловероятно, что солифенацин изменит клиренс лекарств, метаболизируемых этими CYP-ферментами.

Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику солифенацина

Солифенацин метаболизируется CYP3A4. Одновременное введение кетоконазола (200 мг в день), сильного ингибитора CYP3A4, вызывало двукратное увеличение ППК, а в дозе 400 мг/день - трехкратное увеличение. Поэтому максимальная доза Везикара не должна превышать 5 мг, если больной одновременно принимает кетоконазол или терапевтические дозы других сильных ингибиторов CYP3A4 (таких, как ритонавир, нелфинавир, итраконазол). Одновременное лечение солифенацином и сильным ингибитором CYP3A4 противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или с умеренной печеночной недостаточностью. Поскольку солифенацин метаболизируется CYP3A4, возможны фармакокинетические взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 с более высоким сродством (верапамил, дилтиазем) и с индукторами CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Влияние солифенацина на фармакокинетику других лекарственных средств

Пероральные контрацептивы: не выявлено фармакокинетического взаимодействия солифенацина и комбинированных пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Варфарин: прием Везикара не вызывал изменений фармакокинетики R-варфарина или S-варфарина или их влияния на протромбиновое время.

Дигоксин: прием Везикара не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере, по 1 или 3 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Владелец регистрационного удостоверения:

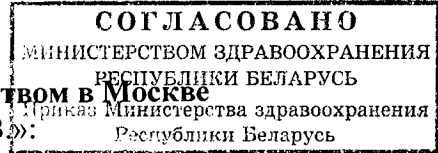
Астеллас Фарма Юроп Б.В.,

Силвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

Производитель

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.»,

Хогемаат 2, 7942 JG Меппель, Нидерланды



Претензии по качеству принимаются Представительством в Москве

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:

109147, Москва, Марксистская ул., д.16,

Бизнес-центр "Мосаларко Плаза-1", этаж. 3.

Телефон: (495) 737-07-55; 737-07-56.

Факс: (495) 737-07-67.