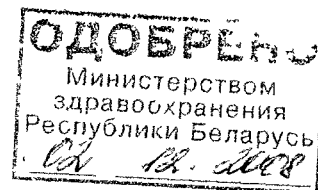


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ВЕЗИКАР® /VESICARE®



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

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, вода очищенная; состав плёночного покрытия: опадрай жёлтый 03F12967 (гипромеллоза 6 мПа·с, тальк, макрогол 8000, титана диоксид, железа оксид жёлтый).
Одна таблетка 10 мг содержит: ядро - *активное вещество* - солифенацина сукцинат 10 мг, *вспомогательные вещества* – лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза 3 мПа·с, магния стеарат, вода очищенная; 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: спазмолитическое средство

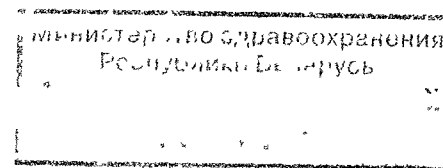
Код АТХ: G04B D08

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 протеинами плазмы, преимущественно с β_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм Солифенацин активно метаболизируется печенью, 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 CYP3A4, 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 CYP3A4, 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.

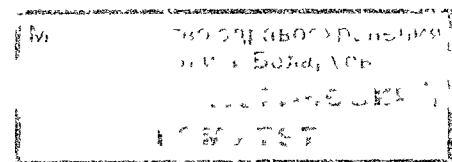
Применение при беременности и в период лактации

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.

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.

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.

	Частые ($>1/100$, $<1/10$)	Нечастые ($>1/1000$, $<1/100$)	Редкие ($>1/10000$, $<1/1000$)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, сухость глотки	толстокишечная непроходимость, копростаз
Инфекции и инвазии		инфекция мочевыводящих путей	
Нарушения со стороны нервной системы		сонливость, дисгевзия (нарушение вкуса)	
Нарушения со стороны органов зрения	нечеткость зрения (нарушение аккомодации)	сухость глаз	
Нарушения общего состояния		усталость, отек нижних конечностей	
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения		сухость полости носа	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		сухость кожи	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		затруднение мочеиспускания	Острая задержка мочи

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 мидриазае - закапывать в глаза пилокарпин и/или поместить больного в темное помещение.

Как и в случае передозировки других антихолинэргических 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 антихолинэргическими свойствами может привести к более выраженным терапевтическим и нежелательным эффектам. После прекращения приема солифенацина следует сделать примерно недельный перерыв, прежде чем начинать лечение другим антихолинэргическим препаратом. Терапевтический эффект может быть снижен при одновременном приеме агонистов холинэргических 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 зависимости концентрации от времени солифенацина, 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.

Производитель

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Елизабетхоф 19, Лайдердорп, Нидерланды

Московское Представительство:

109147 Москва, Марксистская ул. 16 «Мосаларко Плаза-1» бизнес-центр, этаж 3.

Телефон: (095) 737-07-55, 737-07-56 Факс. (095) 737-07-57

