ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ЭНАБЛЕКС/ENABLEX®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Энаблекс

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): дарифенацин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ: 1 таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *активное вещество* – дарифенацина гидробромид 8.929 мг или 17.858 мг, что соответствует 7.5 мг или 15.0 мг дарифенацина основания, а также *вспомогательные вещества*: кальция гидрофосфат однозамещенный, гипромеллоза, магния стеарат; состав оболочки: гипромеллоза 2910, полиэтиленгликоль 4000, тальк, титана диоксид (Е171).

В состав оболочки таблеток, пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, 7.5 мг, также входит титана диоксид (Е171).

В состав оболочки таблеток, пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, 15 мг, также входят: железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172).

ОПИСАНИЕ:

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 7.5 мг: круглые, слегка выпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета таблетки; на одной стороне выдавлено «DF» и на другой - «7.5» (для таблеток дозировкой 7.5 мг).

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг: круглые, слегка выпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета таблетки; на одной стороне выдавлено «DF» и на другой - «15» (для таблеток дозировкой 15 мг).

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: спазмолитическое средство. Препарат, снижающий тонус гладкой мускулатуры мочевыводящих путей.

АТХ КОД: G04B D10

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Дарифенацин оказывает селективное блокирующее действие на M_3-мускариновые рецепторы (в 9-59 раз избирательнее, чем на другие подтипы мускариновых рецепторов). M_3-мускариновые рецепторы – это основной подтип холинорецепторов, контролирующий тонус мочевого пузыря и его детрузора.

В цистометрических исследованиях у пациентов с непроизвольными сокращениями мочевого пузыря на фоне терапии дарифенацином наблюдается увеличение емкости мочевого пузыря за счет повышения порога возникновения неравномерных сокращений в в ответ на увеличение объема заполнения мочевого пузыря и уменьшения частоты неравномерных сокращений детрузора.

При применении препарата в течение 12 месяцев у пациентов с непроизвольными сокращениями мочевого пузыря отмечается уменьшение частоты мочеиспусканий, императивных позывов к мочеиспусканию, эпизодов недержания мочи и увеличение среднего объема мочи при опорожнении мочевого пузыря.

При регулярном применении дарифенацина в дозе 7.5 и 15.0 мг наблюдается достоверное снижение числа эпизодов недержания мочи (в неделю) через 2 недели после начала терапии, которое поддерживается в течение 12 месяцев.

Селективно блокируя M_3-мускариновые рецепторы, дарифенацин в дозе 7.5 и 15.0 мг не

оказывает влияния на центральную нервную систему и частоту сердечных сокращений.
При применении дарифенацина, так же как и других М-холиноблокаторов, наблюдается дозозависимое увеличение времени продвижения содержимого по толстому кишечнику и уменьшение слюноотделения.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь дарифенацин быстро и полностью (>98%) абсорбируется, хотя его биодоступность ограничивается вследствие метаболизма при «первом прохождении» через печень. После приема таблеток пролонгированного действия максимальные концентрации в плазме крови (C_{max}) достигаются приблизительно через 7 часов; равновесное состояние концентраций в плазме достигается на 6 день применения. В равновесном состоянии околопиковые колебания концентрации дарифенацина незначительны; таким образом, поддержание терапевтической концентрации в плазме обеспечивается в течение интервала между приемами препарата. Прием пищи не оказывал влияния на фармакокинетические параметры дарифенацина при многократном применении таблеток пролонгированного действия.

Распределение

Дарифенацин является липофильным веществом и связывается с белками плазмы (преимущественно с альфа-1 кислым гликопротеином) на 98%. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составляет 163 л.
Дарифенацин в незначительной степени проникает через гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствуют значения его концентраций в спинномозговой жидкости и плазме крови животных.

Метаболизм

После приема внутрь дарифенацин интенсивно метаболизируется в печени.
Метаболизм осуществляется при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 цитохрома P450. Три главных пути метаболизма включают моногидроксилирование в дигидробензофурановом кольце; раскрытие дигидробензофуранового кольца; N-дезалкилирование азотистого пирролидина. Начальные продукты гидроксилирования и N-дезалкилирования – главные циркулирующие метаболиты, но ни один из них не играет существенной роли в развитии клинического эффекта дарифенацина.
Вариабельность метаболизма: у части людей (приблизительно 7% европеоидной расы) наблюдается недостаточная активность изофермента CYP2D6 («медленные» метаболизаторы). Метаболизм дарифенацина у «медленных» метаболизаторов будет осуществляться в основном при участии CYP3A4.
Людей с полноценной активностью CYP2D6 относят к «быстрым» метаболизаторам.
При применении дарифенацина (15 мг/сут) в равновесном состоянии соотношение значений C_{max} и AUC «медленных» метаболизаторов к таковым у «быстрых» составляло 1.9 и 1.7, соответственно.
У «быстрых» метаболизаторов при приеме внутрь таблеток с пролонгированным высвобождением в дозах 7.5 и 15 мг средняя биодоступность дарифенацина в равновесном состоянии составляет 15% и 19% соответственно.
По данным популяционного анализа результатов фармакокинетических исследований средняя биодоступность в равновесном состоянии у «медленных» метаболизаторов была на 66% выше, чем у «быстрых» метаболизаторов. Однако учитывая клинический опыт и значительное совпадение между диапазонами биодоступности у двух популяций, коррекции режима дозирования препарата у «медленных» метаболизаторов не требуется.

Выведение

После приема внутрь около 60% препарата выделяется с мочой и 40% - с калом. В неизмененном виде экскретируется только 3% препарата. Рассчитанный клиренс дарифенацина составляет 40 л/ч для «быстрых» метаболизаторов и 32 л/ч - для «медленных» метаболизаторов. При регулярном применении период полувыведения

дарифенацина составляет приблизительно 13-19 часов.

Пол

Биодоступность дарифенацина у мужчин на 23% ниже, чем у женщин. Поскольку в клинических исследованиях пол пациента не влиял на эффективность и безопасность применения препарата, коррекции режима дозирования в зависимости от пола не требуется.

Пациенты пожилого возраста

По данным популяционного анализа отмечается тенденция к уменьшению клиренса в зависимости от возраста после 60-летнего возраста (на 19% за каждые 10 лет). Поскольку в клинических исследованиях возраст пациента не влиял на эффективность и безопасность применения препарата, коррекции режима дозирования в зависимости от возраста не требуется.

Дети

Фармакокинетические исследования дарифенацина у детей не проводились.

Почечная недостаточность

При применении дарифенацина в дозе 15 мг 1 раз/сут до достижения равновесного состояния у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина от 10 до 136 мл/мин) не было выявлено корреляции между почечной функцией и клиренсом дарифенацина.

Печеночная недостаточность

При применении дарифенацина в дозе 15 мг 1 раз/сут до достижения равновесного состояния у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) не было выявлено изменений фармакокинетических параметров препарата.

У больных с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) отмечается уменьшение связывания препарата с белками плазмы крови. После связывания дарифенацина с белками плазмы рассчитанная величина биодоступности несвязанного дарифенацина у данной категории пациентов была в 4,7 раз выше, чем у лиц с нормальной функции печени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиперактивность мочевого пузыря, проявляющаяся настойчивыми позывами к мочеиспусканию, недержанием мочи и учащенным мочеиспусканием.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к дарифенацину или любому другому компоненту препарата;
- задержка мочи;
- замедление опорожнения желудка;
- неконтролируемая закрытоугольная глаукома.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Не рекомендуется назначать Энаблекс пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Следует соблюдать осторожность при применении Энаблекса у пациентов с клинически значимым нарушением оттока из мочевого пузыря, с тяжелыми запорами (2 или менее дефекаций в неделю), с обструктивными заболеваниями ЖКТ, например пилоростенозом, при риске снижения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и риске развития задержки мочи.

С осторожностью следует назначать Энаблекс пациентам, получающим лечение по поводу закрытоугольной глаукомы.

Поскольку эффективность и безопасность терапии дарифенацином у детей не изучались, до получения дополнительных клинических данных не рекомендуется применять Энаблекс у детей.

Применение при беременности и в период лактации

Эффективность и безопасность применения дарифенацина у беременных женщин не изучались. Назначать препарат при беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В экспериментальных исследованиях отмечалось выделение дарифенацина с грудным молоком. Неизвестно, выделяется ли дарифенацин с грудным молоком у человека. Следует соблюдать осторожность при применении Энаблекса у женщин в период кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разделяя и не размельчая.

Для взрослых пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 7.5 мг в сутки.

При недостаточном терапевтическом эффекте дозу препарата можно увеличить до 15.0 мг в сутки. Повышение дозы следует проводить через 2 недели после начала терапии с учетом индивидуальной реакции больного на лечение.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется.

Применение при нарушении функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы препарата не требуется.

Применение при нарушении функции печени

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать суточную дозу Энаблекса 7.5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата были сухость во рту (18.7%) и запор (20.9%). Отмена терапии препаратом из-за развития сухости во рту и запора отмечалась в 0.7% и 2.2% случаев, соответственно.

В большинстве случаев НЯ были слабо или умеренно выраженными и не требовали отмены терапии. Частота развития серьезных нежелательных явлений при применении дарифенацина в дозах 7.5 мг и 15 мг 1 раз в сутки была сходной с таковой на плацебо. При применении Энаблекса в течение 6 месяцев отмечалось снижение частоты НЯ и случаев отмены терапии препаратом. Частота развития НЯ со стороны ЦНС и со стороны сердечно-сосудистой системы при применении дарифенацина была сходной с таковой на плацебо. При применении Энаблекса частота развития тахикардии составляла менее 1% и не увеличивалась при повышении дозы.

Для оценки частоты возникновения нежелательных явлений были использованы следующие критерии: очень часто - ≥10%, часто - ≥1% до < 10%, иногда - ≥0.1% до < 1%.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – повышение артериального давления.

Со стороны ЖКТ: очень часто – сухость во рту, запор; часто – диспепсия, тошнота; иногда – диарея, метеоризм, язвенный стоматит.

Со стороны обмена веществ (метаболические нарушения): иногда – повышение АЛТ, повышение АСТ, периферические отеки, отеки.

Со стороны нервной системы: иногда – головокружение, бессонница, сонливость, нарушение процесса мышления.

Со стороны дыхательной системы: иногда – ринит, усиление кашля, одышка.

Со стороны кожи и ее придатков: иногда – сухость кожи, сыпь, зуд, повышенное

потоотделение.

Со стороны органов чувств: часто – синдром «сухого» глаза; иногда – нарушения зрения, нарушения вкусовой чувствительности.

Со стороны мочевыделительной системы и половой системы: иногда – расстройства со стороны мочевыводящих путей, импотенция, инфекции мочевыводящих путей, вагинит, боль в мочевом пузыре, задержка мочи.

Прочие: часто – головная боль, боли в животе; иногда – астения, случайная травма, отек лица.

На фоне терапии Энаблексом в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата: генерализованные реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке дарифенацина возможно развитие тяжелых антихолинергических эффектов. В случае передозировки препаратом следует проводить соответствующую терапию (например, физостигмином) с целью устранения антихолинергических симптомов под тщательным медицинским контролем.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние других лекарственных средств на дарифенацин

Метаболизм дарифенацина осуществляется преимущественно при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 цитохрома P450. Поэтому ингибиторы этих ферментов могут изменять фармакокинетические параметры дарифенацина.

Ингибиторы CYP2D6

При одновременном применении дарифенацина с ингибиторами CYP2D6 коррекции режима дозирования не требуется. При применении Энаблекса в дозе 30 мг/сут в комбинации с мощным ингибитором CYP2D6, пароксетином в дозе 20 мг/сут системная экспозиция дарифенацина в равновесном состоянии увеличивалась на 33%.

Ингибиторы CYP3A4

При одновременном применении с умеренными ингибиторами CYP3A4 (например с флуконазолом, эритромицином) коррекции режима дозирования не требуется.

При одновременном применении с мощным ингибиторами CYP3A4 (например, с кетоконазолом, итраконазолом, миконазолом, тролеандомицином, нефазодоном и ритонавиром) не следует превышать суточную дозу Энаблекса 7.5 мг.

Влияние дарифенацина на другие лекарственные препараты

Субстраты CYP2D6

Следует соблюдать осторожность при применении дарифенацина одновременно с лекарственными препаратами, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2D6 и имеют узкий терапевтический диапазон, например, флекаинидом, тиоридазином, трициклическими антидепрессантами (имипрамином).

Субстраты CYP3A4

Дарифенацин не оказывает клинически значимого эффекта на биодоступность субстрата CYP3A4 мидазолама и не влияет на фармакокинетические параметры пероральных контрацептивов: левоноргестрела и этинилэстрадиола.

Другие лекарственные средства

При применении дарифенацина вместе с варфарином следует продолжать стандартный терапевтический мониторинг протромбинового времени. При одновременном применении с дарифенацином влияние варфарина на протромбиновое время не изменяется.

Применение дарифенацина (в дозе 30 мг 1 раз в сутки) одновременно с дигоксином приводит к небольшому повышению биодоступности дигоксина в равновесном состоянии.

У пациентов, получающих терапию дигоксином, при назначении Энаблекса, следует проводить стандартный терапевтический мониторинг дигоксина, особенно в начале лечения и при увеличении дозы дарифенацина или прекращения терапии.
При применении дарифенацина вместе другими М-холиноблокаторами возможно увеличение частоты и/или выраженности таких нежелательных явлений, как сухость во рту, запоры и затуманивание зрения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Энаблекс не оказывает влияние на продолжительность интервала QTc у пациентов с различной активностью изофермента CYP2D6.
Влияние на способность водить автомашину и управлять механизмами
Изучения влияния Энаблекса на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.
Некоторые побочные действия препарата, такие как головокружение и затуманивание зрения, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 7.5 мг и 15 мг по 7 или 14 шт. в блистере. 1 или 2 блистера по 7 таблеток или 1, 2, 4 или 7 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
При температуре не выше 30°С в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ
3 года
Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ
NOVARTIS PHARMA AG, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND

АДРЕС:
ЛИХТШТРАССЕ 35, 4056 БАЗЕЛЬ, ШВЕЙЦАРИЯ/LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:
115035, Москва, Садовническая ул., 82/2
тел. (495) 967 12 70
факс (495) 967 12 68

NOVARTIS
NOVARTIS PHARMA
MARKET ACCESS
date 30-01-2008
Signature
I RUSS A

И. о. Директора ИДКЭЛС
А.Н. Васильев

Менеджер по регистрации
Е.Ю. Федосова