МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭНАБЛЕКС

таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение №1

Дата внесения Изменения «_»____260712_____20___г.

Старая редакция	Новая редакция
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).	**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 **74,671 мг или 65, 742 мг**, гипромеллоза **114,4 мг,** магния стеарат **2 мг**; состав оболочки: гипромеллоза 2910, полиэтиленгликоль 4000, тальк, титана диоксид (Е171). **Опадрай® белый (00F18296) (гипромеллоза 2910, полиэтиленгликоль 4000, тальк, титана диоксид Е171) 8,5 мг или 8,1 мг, опадрай® желтый (00F12951)**

Старая редакция	Новая редакция
	(гипромеллоза 2910, полиэтиленгликоль 4000, тальк, железа оксид желтый Е172), 0 или 0,333 мг, опадрай красный® (00F15613) (гипромеллоза 2910, полиэтиленгликоль 4000, тальк и железа оксид красный Е172) 0 или 0,066 мг.
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 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,	**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 **сокращение детрузора** мочевого пузыря. 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 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,

Старая редакция	Новая редакция
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*	эпизодов недержания мочи и увеличение среднего объема мочи при опорожнении мочевого пузыря. При регулярном применении дарифенацина в дозе 7.5 и 15 мг наблюдается достоверное снижение числа эпизодов недержания мочи (в неделю) через 2 недели после начала терапии, которое поддерживается в течение **курса терапии.** Селективно блокируя M_3-мускариновые рецепторы, дарифенацин в дозе 7.5 и 15 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. **Доклинические исследования свидетельствуют, что при концентрациях, эквивалентных терапевтическим, дарифенацин не оказывает никакого эффекта на сердечные ионные каналы. Тем не менее, в сверх-терапевтических концентрациях дарифенацин обладает свойством смешанных блокаторов ионных каналов.** ***Фармакокинетика*** *Всасывание* **Средняя биодоступность дарифенацин в**

Старая редакция	Новая редакция
	равновесном состоянии составляет 15% для 7,5 мг и 19% для 15 мг.
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;	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 **(максимальные флуктуационные значения составляют 0,87 для 7,5 мг и 0,76 для 15 мг);**
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.	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	*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 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.

Старая редакция	Новая редакция
Дарифенацин в незначительной степени проникает через гематоэнцефалический барьер, о чем свидетельствуют значения его концентраций в спинномозговой жидкости и плазме крови животных.	
Метаболизм	***Биотрансформация/Метаболизм***
После приема внутрь дарифенацин интенсивно метаболизируется в печени.	После приема внутрь дарифенацин интенсивно метаболизируется в печени.
Метаболизм осуществляется при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 цитохрома P450.	Метаболизм осуществляется при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 **системы** 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.
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.	***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.	Людей с полноценной активностью **изофермента** CYP2D6 относят к «быстрым» метаболизаторам.

Старая редакция	Новая редакция
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.	При применении дарифенацина (15 мг **один раз в сутки**) 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.	По данным популяционного анализа результатов фармакокинетических исследований средняя **экспозиция** в равновесном состоянии у «медленных» метаболизаторов была на 66% выше, чем у «быстрых» метаболизаторов. Однако учитывая клинический опыт и значительное совпадение между диапазонами **экспозиции** 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	***Элиминация*** После приема внутрь **у здоровых добровольцев** 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

Старая редакция	Новая редакция
приблизительно 13-19 часов.	полувыведения дарифенацина составляет приблизительно 13-19 часов.
Пол	***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.	**Экспозиция** 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	***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.	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	***Дети***
Фармакокинетические исследования дарифенацина у детей не проводились.	Фармакокинетические исследования дарифенацина у детей не проводились.
Почечная недостаточность	***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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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. **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.	***Печеночная недостаточность*** При применении дарифенацина в дозе 15 мг 1 раз/сут до достижения равновесного состояния у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени **(5-6 баллов** по шкале Чайлд-Пью) не было выявлено изменений фармакокинетических параметров препарата. У больных с нарушениями функции печени умеренной степени **(7-9 баллов** по шкале Чайлд-Пью) отмечается уменьшение связывания препарата с белками плазмы крови. После связывания дарифенацина с белками плазмы рассчитанная величина **экспозиции** несвязанного дарифенацина у данной категории пациентов была в 4,7 раз выше, чем у лиц с нормальной функции печени. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** Не рекомендуется назначать Энаблекс пациентам с тяжелым нарушением функции печени **(более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)**. Следует соблюдать осторожность при применении Энаблекса у пациентов • **с клинически значимым нарушением оттока из мочевого пузыря,** • **с риском развития задержки мочи.** • **с тяжелыми запорами (2 или менее дефекаций в неделю),** • **с обструктивными заболеваниями ЖКТ, например пилоростенозом,**

Старая редакция	Новая редакция
	• **при риске снижения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)**
С осторожностью следует назначать Энаблекс пациентам, получающим лечение по поводу закрытоугольной глаукомы.	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	***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.	Эффективность и безопасность применения дарифенацина у беременных женщин не изучались. **Применять** 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.	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	**Способ применения и дозы**
Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи.	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.	Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не разделяя и не размельчая.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Для взрослых пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 7.5 мг в сутки. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу препарата можно увеличить до 15 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.	***Пациенты пожилого возраста*** У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется.
	Применение у детей **Поскольку безопасность и эффективность препарата Энаблекс у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены, препарат не рекомендуется применять у данной категории пациентов.**
Применение при нарушении функции почек У пациентов с нарушением функции почек 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	***Применение при нарушении функции печени*** **У пациентов с нарушением функции печени существует риск увеличения экспозиции препарата. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется.**
У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-	У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (**7-9 баллов** по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать

Старая редакция	Новая редакция
Пью) не следует превышать суточную дозу Энаблекса 7.5 мг.	суточную дозу Энаблекса 7.5 мг. **Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не рекомендовано.**
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.	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата были сухость во рту **(20,2% для 7,5 мг и 35,0% для 15 мг) и запор (14,8% для 7,5 мг и 21,0% для 15 мг). Отмена терапии препаратом из-за развития данных НЯ была низкой: для сухости во рту 0% (для 7,5 мг) и 0,9% (для 15 мг) случаев, для запора 0,6% и 1,2% 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	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.

Старая редакция	Новая редакция
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 –	**Частота развития НЯ, возможно связанных с применением препарата, оценивалась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (< 1/10000). В пределах каждой группы частота НЯ представлена в порядке уменьшения частоты развития НЯ, если частота развития сходная, то – в порядке уменьшения значимости.** ***Инфекции и инвазии: нечасто*** **– мочевая инфекция.** ***Нарушения психики: нечасто*** **– бессонница, патологическое мышление.** ***Со стороны нервной системы: часто*** **– головная боль,** ***нечасто*** **– головокружение, нарушение вкуса, сонливость.** ***Со стороны органа зрения: часто*** **– синдром «сухого» глаза,** ***нечасто*** **– нарушение зрения.** ***Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто*** **– повышение артериального давления.** ***Со стороны дыхательного тракта, грудной клетки и органов средостения: часто*** **– сухость в носу,** ***нечасто*** **– одышка, кашель, ринит.** ***Со стороны желудочно-кишечного***

Старая редакция	Новая редакция
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.	***тракта: очень часто*** **– запор, сухость во рту;** ***часто*** **– боль в животе, тошнота, диспепсия;** ***нечасто*** **– метеоризм, диарея, язвенный стоматит.** ***Со стороны кожи и ее придатков: нечасто*** **– сыпь, сухость кожи, зуд, гипергидроз.** ***Со стороны мочевыделительной системы: нечасто*** **– задержка мочи, расстройства со стороны мочевыводящих путей, боль в мочевом пузыре.** ***Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто*** **– эректильная дисфункция, вагинит.** ***Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто*** **– периферические отеки, астения, отек лица, другие отеки.** ***Лабораторные данные: нечасто*** **– повышение концентрации АсАТ в плазме крови, повышение концентрации АлАТ в плазме крови.** ***Травмы, отравления и осложнения процедуры введения: нечасто*** **– случайная травма.** ***<u>Нежелательные явления по данным пост-маркетинговых сообщений</u>*** ***Следующие нежелательные явления были выявлены по данным отдельных пост-маркетинговых сообщений:***

Старая редакция	Новая редакция
	генерализованные реакции гиперчувствительности, отек Квинке с/без обструкции дыхательных путей. Так как сообщения об этих реакциях были добровольными и размер популяции, в которой они возникали, точно неизвестен, частоту их встречаемости оценить трудно (частота неизвестна).
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**
Влияние других лекарственных средств на дарифенацин	***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.	Метаболизм дарифенацина осуществляется преимущественно при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 **системы** цитохрома P450. Поэтому ингибиторы этих ферментов могут изменять фармакокинетические параметры дарифенацина.
Ингибиторы CYP2D6	*Ингибиторы **изофермента** 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%.	При одновременном применении дарифенацина с ингибиторами **изофермента** CYP2D6 коррекции режима дозирования не требуется. При применении Энаблекса в дозе 30 мг **одни раз в день (в 2 раза больше рекомендованной суточной дозы)** в комбинации с мощным ингибитором **изофермента** CYP2D6, пароксетином в дозе 20 мг/сут системная экспозиция дарифенацина в равновесном состоянии увеличивалась на 33%.

Старая редакция	Новая редакция
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*	*Ингибиторы **изофермента** CYP3A4* При одновременном применении с умеренными ингибиторами **изофермента** CYP3A4 (например с флуконазолом, эритромицином) коррекции режима дозирования не требуется. При одновременном применении с мощным ингибиторами **изофермента** CYP3A4 (например, с кетоконазолом, итраконазолом, миконазолом, тролеандомицином, нефазадоном и ритонавиром) не следует превышать суточную дозу Энаблекса 7.5 мг. ***Смешанные ингибиторы изфермента CYP 450*** **Средние максимальная концентраци (Cmax) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) дарифенацина после его приема в дозе 30 мг один раз в день в комбинации с циметидином, смешанным ингибитором изофермента CYP450, были на 42% и 34% выше.** ***Ингибиторы Р-гликопротеина*** **Дарифенацин является субстратом мембранного переносчика молекул – Р-гликопротеина. In vivo влияние ингибиторов Р-гликопротеина на дарифенацин не изучено.** ***Влияние дарифенацина на другие лекарственные препараты*** *Субстраты **изофермента** CYP2D6*

Старая редакция	Новая редакция
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	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 **изофермента** CYP3A4* Дарифенацин не оказывает клинически значимого эффекта на **экспозицию** 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**, что в два раза превышает рекомендованную суточную дозу**) одновременно с дигоксином приводит к небольшому повышению **экспозиции** дигоксина в равновесном состоянии. У пациентов, получающих терапию дигоксином, при назначении Энаблекса, следует проводить стандартный

Старая редакция	Новая редакция
увеличении дозы дарифенацина или прекращения терапии.	терапевтический мониторинг дигоксина, особенно в начале лечения и при **изменении** 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.	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	**Особые указания**
Энаблекс не оказывает влияние на продолжительность интервала QTc у пациентов с различной активностью изофермента CYP2D6.	**Лечение Энаблексом наиболее эффективно в течение двух недель приема. В этот период дарифенацин в дозах 7,5 мг и 15 мг оказывает по сравнению с плацебо значительное положительное влияние на частоту эпизодов недержания в неделю, сохраняющееся на протяжении всего курса лечения. В клинических исследованиях продолжительностью 12 месяцев улучшение в отношении частоты эпизодов недержания в неделю было удовлетворительным. В течение 12 месяцев устойчивое улучшение по сравнению с исходным состоянием было отмечено на основании таких вторичных критериев эффективности, как частота болезненных позывов к мочеиспусканию в день, частота неотложных позывов к мочеиспусканию в день, средний объем мочи, выделяемой при опорожнении**

Старая редакция	Новая редакция
	мочевого пузыря. Терапия дарифенацином в дозе 7,5 мг и 15 мг, по данным анкеты Кинга (The King's Health Questionnaire – KHQ), была ассоциирована со статистически и клинически значимым улучшением качества жизни по сравнению с приемом плацебо. Прием дарифенацина в дозе 15 мг по данным анкеты Кинга приводит также к улучшению показателя эмоциональной сферы. **В исследовании, оценивающем эффект шестидневного лечения дарифенацином, было установлено, что прием указанных доз препарата не оказывает влияние на продолжительность интервала QT/QTc у пациентов.** **В этом исследовании прием препарата в дозе 15 мг и 75 мг- приводил к изменению частоты сердечных сокращений в среднем на 3,1 и 1,3 удара в мин соответственно по сравнению с плацебо. Однако во II/III фазах клинических исследований разницы в ЧСС для Энаблекса по сравнению с плацебо выявлено не было.** **Пациенты, получающие Энаблекс, как и другие антихолинергические препараты, должны быть предупреждены о необходимости прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу в случае развития у них отека языка, носоглотки или затруднения**

Старая редакция	Новая редакция
	дыхания.
Влияние на способность водить автомашину и управлять механизмами	***Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрых реакций (управление автомобилем, работа с движущимися механизмами и т.п.***
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.	Изучения влияния Энаблекса на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось. **Из-за способности Энаблекса вызывать головокружение и затуманивание зрения, пациенты, у которых наблюдаются эти побочные эффекты, не должны управлять автомобилем, работать с механизмами или выполнять другие виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания.**

Широкова О.В.
Директор департамента
вывода препаратов на рынок
ООО «Новартис Фарма»