МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006979/08 -241212
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭНАБЛЕКС

таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение №2

Дата внесения Изменения «_»____241212_____20___г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
неравномерных сокращений в ответ на увеличение объема заполнения мочевого пузыря и уменьшения частоты неравномерных сокращений детрузора.	неравномерных сокращений 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 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 мг наблюдается достоверное снижение числа эпизодов недержания мочи (в неделю) через 2 недели после начала терапии, которое поддерживается в течение курса терапии.	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.
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 **ионные каналы в клетках сердца.** Тем не менее, в сверх-терапевтических концентрациях дарифенацин обладает свойством блокатора разных ионных каналов.
Доклинические исследования свидетельствуют, что при концентрациях, эквивалентных терапевтическим, дарифенацин не оказывает никакого	

Старая редакция	Новая редакция
эффекта на сердечные ионные каналы. Тем не менее, в сверх-терапевтических концентрациях дарифенацин обладает свойством смешанных блокаторов ионных каналов.	
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Всасывание	*Всасывание*
Средняя биодоступность дарифенацин в равновесном состоянии составляет 15% для 7,5 мг и 19% для 15 мг.	Средняя биодоступность дарифенацин в 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 (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	После приема внутрь 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.

Старая редакция	Новая редакция
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. ***Биотрансформация****/Метаболизм* После приема внутрь дарифенацин интенсивно метаболизируется в печени. 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. ***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.	*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. ***Биотрансформация****/Метаболизм* После приема внутрь дарифенацин интенсивно метаболизируется в печени. 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. ***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.

Старая редакция	Новая редакция
Людей с полноценной активностью изофермента CYP2D6 относят к «быстрым» метаболизаторам. 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. 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. ***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 полувыведения дарифенацина составляет приблизительно 13-19 часов.	Людей с полноценной активностью изофермента CYP2D6 относят к «быстрым» метаболизаторам. 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. 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. ***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 полувыведения дарифенацина составляет приблизительно 13-19 часов.

Старая редакция	Новая редакция
Пол 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*** 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	***Пол*** 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*** 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
на плацебо.	на плацебо. При применении Энаблекса в течение 6 месяцев отмечалось снижение частоты НЯ и случаев отмены терапии препаратом.
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.	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.	*Инфекции и инвазии: нечасто* – **инфекция мочевыводящих путей.**
Нарушения психики: нечасто – бессонница, патологическое мышление.	*Нарушения психики: нечасто* – бессонница, патологическое мышление.
Со стороны нервной системы: часто – головная боль, *нечасто* – головокружение, нарушение вкуса, сонливость.	*Со стороны нервной системы: часто* – головная боль, *нечасто* – головокружение, **дисгевзия,** сонливость.
Со стороны органа зрения: часто – синдром «сухого» глаза, *нечасто* – нарушение зрения.	*Со стороны органа зрения: часто* – синдром «сухого» глаза, *нечасто* – нарушение зрения.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение артериального давления.	*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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** *часто* – сухость в носу, *нечасто* – одышка, кашель, ринит.

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – запор, сухость во рту; *часто* – боль в животе, тошнота, диспепсия; *нечасто* – метеоризм, диарея, язвенный стоматит.	*Со стороны желудочно-кишечного 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 кожи и* ***подкожных тканей:*** *нечасто* – сыпь, сухость кожи, зуд, гипергидроз.
Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – задержка мочи, расстройства со стороны мочевыводящих путей, боль в мочевом пузыре.	*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.	*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.	*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.	*Лабораторные данные*: *нечасто* – повышение концентрации АсАТ в плазме крови, повышение концентрации АлАТ в плазме крови.
Травмы, отравления и осложнения процедуры введения: нечасто – случайная травма.	*Травмы, отравления и осложнения процедуры введения: нечасто* – случайная травма.
Нежелательные явления по данным пост-маркетинговых сообщений	*Нежелательные явления по данным пост-маркетинговых сообщений*
Следующие нежелательные явления были выявлены по данным отдельных пост-маркетинговых сообщений:	*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).	генерализованные реакции гиперчувствительности, отек Квинке с/без обструкции дыхательных путей. Так как сообщения об этих реакциях были добровольными и **численность** популяции, в которой они возникали, точно неизвестен, частоту их встречаемости оценить трудно (частота неизвестна).
Особые указания	**Особые указания**
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 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	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 **эмоционального состояния.** В исследовании, оценивающем эффект шестидневного лечения дарифенацином, было установлено, что прием указанных доз препарата не оказывает влияние на продолжительность интервала **QT** 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 дыхания.	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 дыхания.
Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрых реакций (управление автомобилем, работа с движущимися механизмами и т.п.	***Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрых реакций (управление автомобилем, работа с движущимися механизмами и***

Старая редакция	Новая редакция
	т.п.)
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.	Изучения влияния Энаблекса на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось. Из-за способности Энаблекса вызывать головокружение и нечеткость зрения, пациенты, у которых наблюдаются эти побочные эффекты, не должны управлять автомобилем, работать с механизмами или выполнять другие виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания.

Фадеев Д.А.

Генеральный Директор
ООО «Новартис Фарма»

Прошито и пронумеровано и скреплено печатью 12 лист(ов)
ООО «Новартис Фарма»
Директор департамента вывода препаратов на рынок
Широкова О.В.
«12» сентября 2012 года