

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ВЕЗИКАР® /VESICARE®

Регистрационный номер: ЛС-000687

Торговое наименование: ВЕЗИКАР®

Международное непатентованное наименование (МНН): Солифенацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка 5 мг содержит:

состав ядра таблетки: солифенацин сукцинат – 5,0 мг,
лактоза моногидрат – 107,5 мг, крахмал кукурузный – 30,0 мг,
гипромеллоза 3 мПа·с – 6,0 мг, магния стеарат – 1,5 мг, вода очищенная* – 54,0 мг;

состав плёночного покрытия таблетки: опадрай жёлтый 03F12967 – 4,0 мг (гипромеллоза 6 мПа·с – 61,83 %, тальк – 18,54 %, макрогол 8000 – 11,6 %, титана диоксид – 7,88 %, железа оксид жёлтый – 0,15 %), вода очищенная* – 36,0 мг.

Каждая таблетка 10 мг содержит:

состав ядра таблетки: солифенацин сукцинат – 10,0 мг,
лактоза моногидрат – 102,5 мг, крахмал кукурузный – 30,0 мг,
гипромеллоза 3 мПа·с – 6,0 мг, магния стеарат – 1,5 мг, вода очищенная* – 54,0 мг;

состав плёночного покрытия таблетки: опадрай розовый 03F14895 – 4,0 мг (гипромеллоза 6 мПа·с – 62,0 %, тальк – 18,59 %, макрогол 8000 – 11,63 %, титана диоксид – 7,75 %, железа оксид красный – 0,03 %), вода очищенная* – 36,0 мг.

* - вода удаляется в процессе производства.

Описание

Везикар 5 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, имеющие маркировку "150" и логотип компании на одной стороне.

Везикар 10 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, имеющие маркировку "151" и логотип компании на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, спазмолитическое средство.

Код АТХ: G04B D08

Фармакологические свойства

Механизм действия

Солифенацин – это специфический конкурентный антагонист мускариновых рецепторов. Мочевой пузырь иннервируется парасимпатическими холинэргическими нервами. Ацетилхолин воздействует на мускариновые рецепторы (преимущественно M_3) и вызывает сокращение детрузора. Фармакологические исследования, проводившиеся *in vitro* и *in vivo*, показали, что солифенацин является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов подтипа M_3 . Также было установлено, что солифенацин имеет низкое или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам.

Фармакодинамика

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. Долгосрочное открытое клиническое исследование показала, что эффективность сохраняется, как минимум, на протяжении 12 месяцев. Через 12 недель применения приблизительно 50% пациентов, страдавших от недержания мочи до лечения, перестали испытывать недержание мочи, и 35% пациентов достигли урежения частоты мочеиспусканий меньше 8 в день. Лечение симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) приводило к значимым улучшениям показателей качества жизни. Максимальный эффект Везикара может быть выявлен через 4 недели.

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 (AUC) зависимости концентрации от времени увеличиваются пропорционально повышению дозы от 5 до 40 мг. Абсолютная биодоступность - 90%. Прием пищи не влияет на $C_{\max}$ и AUC солифенацина.

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

Метаболизм: Солифенацин активно метаболизируется печенью, преимущественно изоферментом 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 AUC, 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: AUC и $C_{\max}$ солифенацина у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью незначительно отличаются от соответствующих показателей у здоро-

вых добровольцев. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) экспозиция солифенацина значительно выше - увеличение $C_{\max}$ составляет около 30%, AUC – 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 (стадия В по классификации Чайлд-Пью) величина $C_{\max}$ не меняется, AUC увеличивается на 60%, $t_{1/2}$ увеличивается вдвое. Фармакокинетика у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не определялась.

Показания к применению

Симптоматическое лечение недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных позывов к мочеиспусканию у пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

Противопоказания

- задержка мочеиспускания.
- тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон).
- миастения gravis.
- закрытоугольная глаукома.
- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.
- проведение гемодиализа.
- тяжелая печеночная недостаточность.
- тяжелая почечная недостаточность или печеночная недостаточность средней степени тяжести при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Прежде чем начать лечение Везикаром, следует установить, нет ли других причин нарушения мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевания почек). Если выявлена инфекция мочевыводящих 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 заболеваниями с обструкцией.
- с риском пониженной моторики желудочно-кишечного тракта.
- с тяжелой почечной (клиренс креатинина ≤ 30 мл в минуту) и умеренной печеночной недостаточностью (стадия В по классификации Чайлд-Пью); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг.
- одновременно принимающим сильный ингибитор изофермента CYP3A4, например, кетоконазол.
- с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальным рефлюксом и пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты (например, бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит.
- с вегетативной нейропатией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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, только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Нет данных об экскреции солифенацина в грудное молоко. У мышей солифенацин и/или его метаболиты экскретировались в грудное молоко и вызывали дозозависимое нарушение развития у новорожденных мышей. Применение Везикара не рекомендуется в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Взрослые, включая пожилых

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

Дети

Безопасность и эффективность Везикара у детей не изучена. Поэтому, не следует использовать Везикар у детей.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы у пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл/мин). Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) солифенацин должен назначаться с осторожностью и не следует назначать более 5 мг в сутки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы у пациентов со слабой печеночной недостаточностью. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (стадия В по классификации Чайлд-Пью) солифенацин должен назначаться с осторожностью и не следует назначать более 5 мг в сутки.

Пациенты, получающие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Максимальная доза Везикара должна быть ограничена 5 мг, когда принимается совместно с кетоконазолом или терапевтической дозой другого ингибитора изофермента CYP3A4 (ритонавир, нелфинавир, итраконазол).

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. Около 90% пациентов, получавших Везикар, полностью завершили курс 12-недельного лечения.

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

	Очень частые $\geq 1/10$	Частые ($>1/100$, $<1/10$)	Нечастые ($>1/1000$, $<1/100$)	Редкие ($>1/10000$, $<1/1000$)	Очень редкие $<1/10000$	Неизвестно (частота не может быть установлена из имеющихся данных)
Нарушения со стороны иммунной системы						анафилактические реакции*
Нарушения со						снижение ап-

стороны обмена веществ и питания						петита*, гиперкалиемия
Нарушения психики					галлюцинации*, спутанность сознания*	делирий*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	сухость во рту	запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, сухость глотки	толстокишечная непроходимость, копростаз, рвота*		илеус*, дискомфорт в области живота*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						нарушения работы печени*, изменение показателей функциональных печеночных тестов*
Инфекционные и паразитарные заболевания			инфекция мочевыводящих путей, цистит			
Нарушения со стороны нервной системы			сонливость, дисгевзия (нарушение вкуса)	головокружение *, Головная боль*		
Нарушения со стороны органа зрения		нечеткость зрения (нарушение аккомодации)	сухость глаз			глаукома*
Нарушения со стороны сердца						желудочковая тахикардия по типу «пируэт»*, удлинение интервала QT (ЭКГ)*, фибрилляция предсердий*, тахикардия*, ощущение сердцебиения*
Нарушения общего состояния			усталость, периферические отеки			

Нарушения дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			сухость полости носа			дисфония*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			сухость кожи	сыпь*, зуд*	мультиформная эритема*, крапивница*, ангионевротический отек*	эксфолиативный дерматит*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани						мышечная слабость*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			затруднение мочеиспускания	задержка мочи		почечная недостаточность*

*наблюдалось в пост-маркетинговом периоде

Сообщение о нежелательных явлениях.

Сообщения о предполагаемых нежелательных явлениях после авторизации препарата на рынке очень важны, поскольку компания проводит непрерывный мониторинг соотношения риск/польза.

Передозировка

Передозировка солифенацином потенциально может привести к тяжелым антихолинергическим эффектам. Самая высокая доза солифенацина, которая случайно была дана одному пациенту - 280 мг в течение 5 часов. Эта доза привела к изменению психического состояния пациента, но не потребовала госпитализации. В случаях передозировки следует назначить активированный уголь, промывание желудка эффективно в течение часа, 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 мидриазе – 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 ранее выявленными 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 изоферменты 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 изофермент CYP3A4. Одновременное введение кетоконазола (200 мг в день), сильного ингибитора изофермента CYP3A4, вызывало двукратное увеличение AUC 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 изофермента CYP3A4 (таких, как ритонавир, нелфинавир, итраконазол). Одновременное лечение солифенацином и сильным ингибитором изофермента CYP3A4 противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или с умеренной печеночной недостаточностью.

Не изучались явления индукции ферментов на фармакокинетику солифенацина и его метаболитов, а так же влияние высокоафинных субстратов изофермента CYP3A4 на действие солифенацина. Поскольку солифенацин метаболизируется изоферментом CYP3A4, возможны фармакокинетические взаимодействия с другими субстратами изофермента CYP3A4 с более высоким сродством (верапамил, дилтиазем) и с индукторами изофермента 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.

Особые указания

У пациентов с такими факторами риска, как существующее удлинение интервала QT и гипокалиемию, наблюдалась удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия по типу «пируэт».

Эффективность и безопасность не изучалась у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Было доложено о нескольких случаях ангионевротического отека с обструкцией дыхательных путей у пациентов, принимающих солифенацин. Поэтому, при возникновении ангионевротического отека, должен быть прекращен прием солифенацина и приняты соответствующие меры.

Было доложено о нескольких случаях анафилактических реакций у пациентов, принимающих солифенацин. Поэтому, при возникновении анафилактической реакции, должен быть прекращен прием солифенацина и приняты соответствующие меры.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг.

По 10 таблеток в блистере из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги.

По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Срок годности

3 года.

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

Условия отпуска

По рецепту.

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

Выпускающий контроль качества

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды

При условии упаковки на ЗАО «ОРТАТ»

Производитель

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды

Упаковщик и выпускающий контроль качества

ЗАО «ОРТАТ»

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново,

Тел./факс +7 (4942) 650-806

Претензии по качеству принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москве по адресу:

109147 Москва, Марксистская ул., д.16,

«Мосаларко Плаза-1» бизнес-центр, этаж 3.

Телефон: +7 (495) 737-07-55; 737-07-56;

Факс: +7 (495) 737-07-67

Менеджер по регистрации



Борисова А.В.