

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ВЕЗИКАР®
(VESICARE®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: solifenacin;

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг, круглої форми, вкриті оболонкою блідо-жовтого кольору з логотипом компанії та позначкою «150» на одному боці;

таблетки 10 мг, круглої форми, вкриті оболонкою блідо-рожевого кольору з логотипом компанії та позначкою «151» на одному боці;

склад: 1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, магнію стеарат, оболонка (опадрі жовтий для таблеток 5 мг, опадрі рожевий для таблеток 10 мг).

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в урології. Спазмолітики, які діють на сечові шляхи. Код АТС G04B D08.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було встановлено, що соліфенацин є конкурентним, специфічним антагоністом холінергічних рецепторів переважно M₃ підтипу. Також було встановлено, що соліфенацин має слабку спорідненість з іншими рецепторами і тестованими іонними каналами.

Ефективність препарату, яку вивчали в декількох подвійних сліпих, рандомізованих, контрольованих клінічних дослідженнях у чоловіків та жінок із синдромом гіперактивного сечового міхура, спостерігалась вже на першому тижні лікування та стабілізувалась протягом наступних 12 тижнів лікування. Максимальний ефект препарату може бути виявлений вже через 4 тижні.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після прийому таблеток максимальна концентрація соліфенацину в плазмі (C_{max}) досягається через 3-8 год. Значення часу досягнення максимальної концентрації (t_{max}) не залежить від дози препарату. Значення C_{max} і площі під кривою (AUC) збільшуються пропорційно дозі в проміжку від 5 мг до 40 мг. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90%.

Процес прийняття їжі на значення C_{max} й AUC соліфенацину не впливає.

Розподіл

Об'єм розподілу соліфенацину після внутрішньовенного введення становить приблизно 600 л. Соліфенацин значною мірою (майже 98%) зв'язується з білками плазми, головним чином з α_1 -кислим глікопротеїном.

Метаболізм

Соліфенацин значною мірою метаболізується в печінці, головним чином, цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системний кліренс соліфенацину становить приблизно 9,5 л/год і термінальний період його напіввиведення становить 45-68 год. Після введення оральної дози препарату у плазмі крові, крім соліфенацину, був ідентифікований один фармакологічно активний (4R-гідроксоліфенацин) і три неактивні метаболіти (N-глюкуронід, N-оксид і 4R-гідрокси-N-оксид соліфенацину).

Екскреція

Після одноразового введення 10 мг [¹⁴C-міченого]-соліфенацину через 26 днів приблизно 70% радіоактивної мітки виявляється в сечі і 23% у фекаліях. У сечі приблизно 11% радіоактивної мітки виводиться у вигляді незміненої активної субстанції; приблизно 18% – у вигляді метаболіту N-оксиду, 9% – у вигляді метаболіту 4R-гідрокси-N-оксид і 8% – у вигляді 4R-гідрокси метаболіту (активний

метаболіт).

Дозова залежність

У проміжку терапевтичних доз фармакокінетика препарату є лінійною.

Особливості фармакокінетики у окремих категорій пацієнтів.

Вік. Немає необхідності коригувати дозу залежно від віку хворих. Дослідження показали, що експозиція соліфенацину (5 і 10 мг), яка виражена у вигляді AUC, була подібною у здорових людей літнього віку (від 65 до 80 років) і у здорових людей молодого та зрілого віку (< 55 років). Середня швидкість абсорбції, яка виражена у вигляді t_{max} , була дещо нижчою, а кінцевий період напіввиведення приблизно на 20% триваліше у людей літнього віку. Ці незначні відмінності не є клінічно значущими.

Фармакокінетика соліфенацину не вивчалась у дітей та підлітків.

Стать. Фармакокінетика соліфенацину не залежить від статі пацієнта.

Раса. Расова приналежність не впливає на фармакокінетику соліфенацину.

Ниркова недостатність: AUC та C_{max} соліфенацину у пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю незначно відрізняються від відповідних показників у здорових добровольців. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл за хв) експозиція соліфенацину значно вища – збільшення C_{max} становить приблизно 30%, AUC – понад 100% та $t_{1/2}$ - більше 60%. Відмічений статистично значущий взаємозв'язок між кліренсом креатиніну і кліренсом соліфенацину. Фармакокінетика у пацієнтів, що проходили гемодіаліз, не вивчалась.

Печінкова недостатність: У пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (показник Child-Pugh від 7 до 9) значення C_{max} не змінюється, AUC зростає на 60% та $t_{1/2}$ збільшується вдвічі. Фармакокінетика у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю не вивчалась.

Показання для застосування. Лікування ургентного (імперативного) нетримання сечі, частого сечовипускання та ургентних (імперативних) позивів до сечовипускання, які характерні для пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для дорослих – 5 мг препарату один раз на добу незалежно від прийому їжі, запиваючи рідиною. Якщо необхідно, доза може бути підвищена до 10 мг один раз на добу.

Побічна дія. Везикар® може спричинити побічні ефекти, пов'язані з антихолінергічною дією соліфенацину, які, як правило, слабкі або помірні. Їх частота залежить від дози препарату.

Найчастіше побічне явище – сухість у роті, яка спостерігалась у 11% пацієнтів, які отримували дозу 5 мг на день, у 22% пацієнтів, які отримували 10 мг на день, у 4%, які отримували плацебо. Вираженість сухості у роті, як правило, була слабкою, и тільки в поодиноких випадках призводила до припинення лікування. Загалом прихильність до лікування (комплаєнс) була дуже високою.

У таблиці нижче наведені інші побічні ефекти, які зареєстровані при проведенні клінічних досліджень Везикару®.

	Часті (>1/100, <1/10)	Нечасті (>1/1000, <1/100)	Поодинокі (>1/10000, <1/1000)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	запор, нудота, диспепсія, біль у животі	сухість глотки, гастро-езофагеальний рефлюкс	товстокишкова непрохідність, копростаз
Інфекції та інвазії		інфекції сечовивідних шляхів	
Порушення з боку нервової системи		сонливість, порушення смаку	
Порушення з боку органів зору	нечіткість зору (порушення акомодатції)	сухість очей	
Порушення загального стану		утома, набряк нижніх кінцівок	
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		сухість носової порожнини	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		сухість шкіри	
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		утруднене сечовипускання	затримка сечовипускання

Протипоказання.

Препарат протипоказаний пацієнтам:

- з підвищеною чутливістю до активної субстанції або до кожної з допоміжних речовин;
- із затримкою сечовипускання;
- з тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон);
- з міастенією gravis;
- із закритокутовою глаукомою;
- при проведенні гемодіалізу;
- з тяжкою печінковою недостатністю;
- з тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, що перебувають на лікуванні активними інгібіторами цитохрому СYP3A4, наприклад, кетоконазолом.

Передозування. Найвища доза препарату, яка застосовувалась, становила 100 мг одноразово. При цьому дозуванні частіше зустрічалися такі побічні явища: легкий головний біль, помірна сухість у роті, помірне запаморочення, сонливість, помірна нечіткість зору.

Випадки гострого передозування не відзначались.

У разі передозування треба прийняти активоване вугілля та промити шлунок, але не потрібно спричиняти блювання. Як і у випадку передозування іншими антихолінергічними засобами, симптоми слід лікувати таким чином:

- при тяжких антихолінергічних ефектах центральної дії (галюцинації, виражена збудливість) – фізостигмін або карбахол;
- при судомах або вираженій збудливості – бензодіазепіни;
- при респіраторній недостатності – штучне дихання;
- при затримці сечовипускання – катетеризація;
- при мідріазі – закапати пілокарпін або перемістити хворого у темне приміщення;

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- при тахікардії – бета-блокатори.

Як і у випадках передозування іншими антихолінергічними засобами, особливу увагу слід приділяти пацієнтам з встановленим ризиком подовження інтервалу QT (при гіпокаліємії, брадикардії, при одночасному застосуванні препаратів, що спричиняють подовження інтервалу QT) і пацієнтам із захворюваннями серця (ішемія міокарда, аритмії, застійна серцева недостатність).

Особливості застосування. Перед початком лікування препаратом треба встановити ймовірність інших причин частого сечовипускання (серцева недостатність або захворювання нирок). Якщо виявлена інфекція сечових шляхів, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію.

Препарат необхідно приймати з обережністю пацієнтам:

- з клінічно значущою обструкцією вихідного отвору сечового міхура, що призводить до ризику затримки сечовипускання;
- з шлунково-кишковими обструктивними захворюваннями;
- з ризиком зниження моторики шлунково-кишкового тракту;
- з тяжкою нирковою (кліренс креатиніну ≤ 30 мл за хв) та помірною печінковою (показник Child-Pugh від 7 до 9) недостатністю; дози для цих пацієнтів не повинні перевищувати 5 мг;
- тим, хто одночасно приймає сильний інгібітор СYP3A4, наприклад, кетоконазол;
- з грижею стравохідного отвору діафрагми та /шлунково-стравохідним рефлюксом та/або тим, хто одночасно приймає лікарські препарати (такі як бісфосфонати), які можуть спричинити або посилити езофагіт;
- вегетативною нейропатією.

Пацієнти, які мають рідке спадкоємне порушення чутливості до галактози, Lapp-дефіцит лактази або з порушенням глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати препарат.

Ефективність препарату спостерігалась вже на першому тижні лікування, максимальний ефект препарату досягається через 4 тижні.

Даних про застосування у дітей немає.

Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Оскільки препарат, подібно до інших антихолінергічних засобів, може спричинити порушення акомодатії та знижувати швидкість психомоторних реакцій, питання про можливість виконання потенційно небезпечних видів діяльності слід вирішувати тільки після оцінки індивідуальної реакції пацієнта на препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Немає клінічних даних про жінок, які завагітніли під час приймання соліфенацину. Досліди на тваринах не виявили прямої несприятливої дії на фертильність, розвиток ембріона/плода або пологи. Слід дотримуватись обережності при застосуванні даного препарату у вагітних жінок.

Немає даних щодо екскреції соліфенацину з молоком у матерів, які годують груддю. Застосування Везикару® не рекомендується в період грудного вигодовування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Одночасний прийом інших лікарських препаратів з антихолінергічними властивостями може мати виразніші терапевтичні, а також небажані ефекти. Після припинення приймання Везикару® до прийому наступних лікарських засобів антихолінергічної терапії повинен бути витриманий приблизно однотижневий інтервал. Терапевтичний ефект соліфенацину може бути знижений при супутньому прийманні агоністів холінергічних рецепторів. Соліфенацин може знижувати ефект лікарських препаратів, які стимулюють перистальтику шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід і цизаприд.

При одночасному прийомі кетоконазолу або терапевтичних доз інших активних інгібіторів ферменту СYP3A4 (наприклад, ритонавіру, нелінавіру, ітраконазолу), дозу Везикару® необхідно обмежити до 5 мг.

Одночасне введення соліфенацину й активного інгібітора ферменту СYP3A4 протипоказане пацієнтам з тяжкою нирковою або помірно вираженою печінковою недостатністю.

Оскільки соліфенацин метаболізується ферментом CYP3A4, то фармакокінетичні взаємодії можливі з іншими субстратами цього ферменту, що мають підвищену спорідненість (наприклад, верапамілом, дилтіаземом), й індукторами ферменту CYP3A4 (наприклад, рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном).

Приймання препарату Везикар® не впливає на фармакокінетичну взаємодію соліфенацину з комбінованими пероральними контрацептивами (етиніл естрадіол/левоноргестрел). На фармакокінетику варфарину та дигоксину не впливає.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі від +15 до +25°C. Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 або по 3 блістери в картонній коробці.

Виробник. Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди.

Адреса. Представництво в Україні: 04050, м.Київ, вул. Глибочицька, 4.