

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ВЕЗИКАРТМ

(VESICAREТМ)

Склад:

діюча речовина: solifenacin succinate;

1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, магнію стеарат;

склад оболонки для таблеток 5 мг: опадрі жовтий 03F12967 (гіпромелоза, тальк, макрогол 8000, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172));

для таблеток 10 мг: опадрі рожевий 03F14895 (гіпромелоза, тальк, макрогол 8000, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 5 мг – круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, блідо-жовтого кольору з логотипом та позначкою «150» з одного боку;

таблетки 10 мг – круглої форми, вкриті плівковою оболонкою блідо-рожевого кольору з логотипом та позначкою «151» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в урології. Засоби для лікування частого сечовипускання та нетримання сечі. Код АТХ G04B D08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Соліфенацин є конкурентним, специфічним антагоністом холінергічних рецепторів. Сечовий міхур іннервується парасимпатичними холінергічними нервами. Ацетилхолін скорочує гладкі м'язи детрузора, впливаючи на мускаринові рецептори, що переважно представлені М3 підтипом.

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було встановлено, що соліфенацин є конкурентним специфічним антагоністом холінергічних рецепторів переважно М3 підтипу. Також було встановлено, що соліфенацин має слабку спорідненість або відсутність спорідненості з іншими рецепторами і тестованими іонними каналами.

Ефективність препарату, яку вивчали у кількох подвійно сліпих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях у чоловіків та жінок із синдромом гіперактивного сечового міхура, спостерігалася вже на 1-му тижні лікування та стабілізувалася протягом наступних 12 тижнів лікування. У відкритих дослідженнях при тривалому застосуванні показано, що ефективність підтримується протягом щонайменше 12 місяців. *Фармакокінетика.*

Абсорбція. Після прийому таблеток максимальна концентрація соліфенацину у плазмі крові (C_{max}) досягається через 3-8 годин. Значення часу досягнення максимальної концентрації (t_{max}) не залежить від дози препарату. Значення C_{max} і площі під кривою (AUC) збільшуються пропорційно до дози у проміжку від 5 мг до 40 мг. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Прийом їжі на значення C_{max} та AUC соліфенацину не впливає.

Розподіл. Соліфенацин значною мірою (майже 98 %) зв'язується з білками плазми крові, головним чином з α_1 -кислим глікопротеїном.

Метаболізм. Соліфенацин значною мірою метаболізується у печінці, головним чином цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системний кліренс соліфенацину становить приблизно 9,5 л/години, і термінальний період його напіввиведення становить 45-68 годин. Після перорального прийому препарату у плазмі крові, крім соліфенацину, був ідентифікований 1 фармакологічно активний (4R-гідроксисоліфенацин) і 3 неактивні метаболіти (N-глюкуронід, N-оксид і 4R-гідрокси-N-оксид соліфенацину).

Екскреція. Після одноразового застосування 10 мг [^{14}C -міченого]-соліфенацину приблизно 70 % радіоактивної мітки проявляється у 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-гідроксиметаболіту (активний метаболіт).

Дозова залежність. У проміжку терапевтичних доз фармакокінетика препарату є лінійною.

Особливості фармакокінетики в окремих категоріях пацієнтів.

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

Фармакокінетику соліфенацину не вивчали 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 із легкою та помірною нирковою недостатністю незначно відрізняються від відповідних показників у здорових добровольців. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл за хвилину) експозиція соліфенацину значно вища – збільшення C_{max} становить приблизно 30 %, AUC – понад 100 % та період напіввиведення – понад 60 %. Відзначений статистично значущий взаємозв'язок між кліренсом креатиніну і кліренсом соліфенацину. Фармакокінетику у пацієнтів, які проходили гемодіаліз, не вивчали.

Печінкова недостатність. У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю (показник Чайлда – П'ю від 7 до 9) значення C_{max} не змінюється, AUC зростає на 60 % та період напіввиведення збільшується вдвічі. Фармакокінетику у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання. Симптоматичне лікування ургентного (імперативного) нетримання сечі та/або частого сечовипускання, а також ургентних (імперативних) позивів до сечовипускання, характерних для пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура.

Протипоказання.

Препарат протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин; пацієнтам із затримкою сечовипускання, із тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон), із міастенією гравіс чи із закритокутовою глаукомою та пацієнтам із ризиком розвитку цих станів; при проведенні гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»); із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика»); пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які перебувають на лікуванні сильними інгібіторами цитохрому CYP3A4, наприклад кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакологічні взаємодії.

Одночасний прийом інших лікарських препаратів з антихолінергічними властивостями може дати виразніші терапевтичні, а також небажані ефекти. Після припинення застосування Везикару[™] до прийому наступних лікарських засобів антихолінергічної терапії необхідно витримати приблизно однотижневий інтервал. Терапевтичний ефект соліфенацину може зменшитися при супутньому застосуванні агоністів холінергічних рецепторів. Соліфенацин може знижувати ефект лікарських препаратів, які стимулюють перистальтику шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід і цизаприд.

Фармакокінетичні взаємодії.

Дослідження *in vitro* показало, що соліфенацин у терапевтичних концентраціях не пригнічує мікосоми печінки CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, чи 3A4. Таким чином, малоімовірно, що соліфенацин впливає на кліренс лікарських засобів, що метаболізуються ферментами CYP.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику соліфенацину.

Соліфенацин метаболізується ферментом CYP3A4. Одночасне застосування кетоконазолу (200 мг/добу), сильного інгібітора CYP3A4, призводило до двократного підвищення AUC соліфенацину, тоді як прийом кетоконазолу в дозі 400 мг/добу спричиняє підвищення AUC соліфенацину в 3 рази. Таким чином, максимальну дозу Везикару[™] необхідно обмежити до 5 мг при одночасному застосуванні з кетоконазолом чи з терапевтичними дозами інших активних інгібіторів ферменту CYP3A4 (наприклад ритонавіру, нелінавіру, ітраконазолу) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування соліфенацину та сильного інгібітора ферменту CYP3A4 протипоказане пацієнтам із тяжкою нирковою або помірно вираженою печінковою недостатністю.

Не досліджували вплив ферментів індукції на фармакокінетику соліфенацину і його метаболітів, а також дію субстратів CYP3A4 з підвищеною спорідненістю та його метаболітів на експозицію соліфенацину. Оскільки соліфенацин метаболізується ферментом CYP3A4, фармакокінетичні взаємодії можливі з іншими субстратами цього ферменту, що мають підвищену спорідненість (наприклад з верапамілом, дилтіаземом), та індукторами ферменту CYP3A4 (наприклад з рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном).

Вплив соліфенацину на фармакокінетику лікарських засобів.

Пероральні контрацептиви.

Прийом препарату Везикар[™] не впливає на фармакокінетичну взаємодію соліфенацину з комбінованими пероральними контрацептивами (етинілестрадіол/левоноргестрел).

Варфарин.

Прийом препарату Везикар[™] не впливає на фармакокінетичну взаємодію R-варфарину чи

S-варфарину або його вплив на протромбіновий час.

Дигоксин.

Прийом препарату Везикар[™] не впливає на фармакокінетику дигоксину.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом необхідно встановити імовірність інших причин частого сечовипускання (серцева недостатність або захворювання нирок). Якщо виявлена інфекція сечовивідних шляхів, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію.

Препарат необхідно приймати з обережністю пацієнтам:

- із клінічно значущою обструкцією вихідного отвору сечового міхура, що призводить до ризику затримки сечовипускання;
 - зі шлунково-кишковими обструктивними захворюваннями;
- із ризиком зниження моторики шлунково-кишкового тракту;
- із тяжкою нирковою (кліренс креатиніну ≤ 30 мл за хвилину) та помірною печінковою (показник за Чайлдом – П'ю від 7 до 9) недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»); дози для цих пацієнтів не мають перевищувати 5 мг;
- при одночасному прийомі сильних інгібіторів CYP3A4, наприклад кетоконазолу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- із грижею стравохідного отвору діафрагми та/або шлунково-стравохідним рефлюксом та/або тим, хто одночасно приймає лікарські препарати (такі як бісфосфонати), які можуть спричинити або посилити езофагіт;
- вегетативною нейропатією.

У пацієнтів з факторами ризику, такими як раніше зареєстрований синдром подовження інтервалу QT, та гіпокаліємією спостерігалось подовження інтервалу QT і тріпотіння шлуночків (*torsade de pointes*).

Безпека та ефективність застосування препарату не досліджена для хворих із підвищеною активністю сфінктера нейрогенного походження.

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, Ларр-дефіцитом лактази або з порушенням глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат.

У деяких пацієнтів, які застосовували соліфенадину сукцинат, повідомлялося про ангіоневротичний набряк з обструкцією дихальних шляхів. При виникненні набряку Квінке лікування соліфенадину сукцинатом слід припинити та вжити відповідних заходів або призначити належне лікування.

У деяких пацієнтів, які застосовували соліфенадину сукцинат, спостерігалися

анафілактичні реакції. При виникненні анафілактичних реакцій лікування соліфенацином сукцинатом слід припинити та вжити відповідних заходів або призначити належне лікування.

Максимальний ефект препарату досягається не раніше ніж через 4 тижні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає клінічних даних про жінок, які завагітніли під час застосування соліфенацину. Досліди на тваринах не виявили прямої несприятливої дії на фертильність, розвиток ембріона/плода або пологи. Потенційний ризик невідомий. Слід дотримуватися обережності при застосуванні даного препарату вагітним жінкам.

Годування груддю.

Немає даних щодо екскреції соліфенацину у грудне молоко. У мишей соліфенацин та/або його метаболіти проникають у молоко і спричиняють дозозалежну недостатність росту у новонароджених мишей. Застосування ВезикаруTM не рекомендується у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У зв'язку з тим, що соліфенацин, як і інші антихолінергічні препарати, може спричинити нечіткість зору і нечасто сонливість та підвищену втомлюваність (див. розділ «Побічні ефекти»), прийом препарату може негативно впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку: рекомендована доза – 5 мг препарату 1 раз на добу. Якщо необхідно, дозу можна підвищити до 10 мг 1 раз на добу.

Пацієнти з нирковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною та середнього ступеня тяжкості нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) слід з обережністю застосовувати препарат у дозі не більше ніж 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з печінковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю. Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (показник за Чайлдом – П'ю 7–9) слід приймати препарат з обережністю і не перевищувати дозування 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

При застосуванні потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4: максимальна доза препарату Везикар™ має бути обмежена до 5 мг при одночасному прийомі з кетоконазолом або терапевтичними дозами інших сильних інгібіторів ізоформи цитохрому CYP3A4, наприклад ритонавіру, нелфінавіру, ітраконазолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Везикар™ приймати перорально, ковтати таблетки цілими, запиваючи рідиною, незалежно від прийому їжі.

Діти.

Не досліджували безпеку та ефективність застосування препарату дітям, тому Везикар™ не слід призначати цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми.

Передозування соліфенацину сукцинату може призвести до тяжких антихолінергічних ефектів. Найвища доза соліфенацину сукцинату, прийнята випадково одним пацієнтом, становила 280 мг протягом 5 годин, спостерігалися зміни психічного стану, що не потребували госпіталізації.

Лікування.

У разі передозування соліфенацину сукцинату пацієнтові необхідно прийняти активоване вугілля. Може бути корисним промивання шлунка, якщо воно зроблене протягом 1 години після прийому препарату, але не слід викликати блювання.

Щодо інших антихолінергічних ефектів, то симптоми слід лікувати таким чином:

- тяжкі антихолінергічні ефекти з боку центральної нервової системи, такі як галюцинації або підвищена збудливість: лікування фізостигміном або карбахолом;
- судоми або підвищену збудливість: лікування бензодіазепінами;
- недостатність з боку органів дихання: лікування - штучна вентиляція легенів;
- тахікардія: лікування бета-блокаторами;
- затримка сечовипускання: лікування - катетеризація;
- мідріаз: лікування очними краплями, наприклад пілокарпіном, та/або розміщення пацієнта у темній кімнаті.

Як і у разі передозування іншими антихолінергічними засобами, особливу увагу слід приділяти пацієнтам зі 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).

Побічні реакції.

Везикар[™] може спричинити побічні ефекти, пов'язані з антихолінергічною дією соліфенацину, які, як правило, слабкі або помірні. Їхня частота залежить від дози препарату.

Найчастіше побічне явище – сухість у роті, що спостерігалася у 11 % пацієнтів, які отримували дозу 5 мг на добу, у 22 % пацієнтів, які отримували 10 мг на добу, у 4 %, які отримували плацебо. Вираженість сухості у роті, як правило, була слабкою, і тільки у поодиноких випадках призводила до припинення лікування. Загалом лікарський препарат досить добре переносився (близько 99 %), і приблизно 90 % пацієнтів приймали препарат протягом повного періоду дослідження, який тривав 12 тижнів.

У таблиці нижче наведено інші побічні ефекти, зареєстровані при проведенні клінічних досліджень Везикару[™] та у післяреєстраційний період.

Класифікація MedDRA	Дуже часто >1/10	Часто > 1/100, <1/10	Нечасто > 1/1000, <1/100	Рідкісні > 1/10000, <1/1000	Дуже рідкісні <1/10000	Невідомо (частоту не можна оцінити на основі наявних даних)
Інфекції та інвазії			Інфекції сечовивідних шляхів, цистит			
З боку імунної системи						Анафілактична реакція*
З боку метаболізму та травлення						Зниження апетиту*, гіперкаліємія*
Психічні розлади					Галюцинації*, сплутаність свідомості*	Марення*
Порушення з боку нервової системи			Сонливість, порушення смаку	Запаморочення*, головний біль*		
З боку органів зору		Нечіткість зору	Сухість очей			Глаукома*
З боку серця						Torsades de pointes*, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі*, фібриляція передсердь*, відчуття серцебиття*, тахікардія*
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			Сухість слизової оболонки носової порожнини			Дисфонія*
З боку шлунково-кишкового тракту	Сухість у роті	Запор, нудота, диспепсія, біль у животі	Гастро-езофагеальний рефлюкс, сухість у глотці	Непрохідливість товстого кишечника, копро-стаз, блювання*		Кишкова непрохідність*, абдомінальний дискомфорт*

Гепатобілі-арні розлади						Порушення функцій печінки*, порушення даних лабораторних досліджень печінкових проб*
З боку шкіри і підшкірних тканин			Сухість шкіри	Свербіж*, висипан-ня*	Мульти-формна еритема*, кропив'ян-ка*, набряк Квінке*	Екссфоліатив-ний дерматит*
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини						М'язова слабкість *
З боку нирок та сечовивідної системи			Утруднене сечовипускан-ня	Затримка сечовипу-скання		Ниркова недостат-ність*
Загальні розлади			Підвищена втомлюва-ність, периферич-ний набряк			

*післяреєстраційний період.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Делфарм Меппел Б.В., Нідерланди/Delpharm Meppel B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди/Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Заявник. Астеллас Фарма Юроп Б.В./Astellas Pharma Europe B.V.

Місцезнаходження заявника. Сильвіусвег, 62, 2333 БЕ Лейден, Нідерланди/Sylviusweg, 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.