

Состав

действующее вещество: solifenacin succinate;

1 таблетка содержит солифенацин сукцинат 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромелоза, магния стеарат;

состав оболочки: опадри желтый 03F12967 (гипромелоза, тальк, макрогол 8000, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглой формы, покрытые плёночной оболочкой, бледно-желтого цвета с логотипом и пометкой «150» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые в урологии. Средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи. Код АТХ G04B D08.

Фармакодинамика

Солифенацин является конкурентным, специфическим антагонистом холинергических рецепторов. Мочевой пузырь иннервируется парасимпатическими холинергическими нервами. Ацетилхолин сокращает гладкие мышцы детрузора, воздействуя на мускариновые рецепторы, преимущественно представленные M3 подтипом.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что солифенацин является конкурентным специфическим антагонистом холинергических рецепторов преимущественно M3 подтипа. Также было установлено, что солифенацин имеет слабое родство или отсутствие родства с другими рецепторами и тестируемыми ионными каналами.

Эффективность препарата, которую изучали в нескольких слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у мужчин и женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже на 1-й неделе лечения и стабилизировалась в течение следующих 12 недель лечения. В

открытых исследованиях при длительном применении показано, что эффективность поддерживается не менее 12 месяцев.

Фармакокинетика

Абсорбция. После приема таблеток максимальная концентрация солифенацина в плазме крови (C_{max}) достигается через 3-8 часов. Значение времени достижения максимальной концентрации (t_{max}) зависит от дозы препарата. Значения C_{max} и площади под кривой (AUC) увеличиваются пропорционально дозе в промежутке от 5 мг до 40 мг. Абсолютная биодоступность составляет около 90%. Прием пищи на значения C_{max} и AUC солифенацина не влияет.

Распределение. Солифенацин в значительной степени (почти 98%) связывается с белками плазмы крови, главным образом с α_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм. Солифенацин в значительной степени метаболизируется в печени, главным образом цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системный клиренс солифенацина составляет примерно 9,5 л/час, и срок его полувыведения составляет 45–68 часов. После перорального приема препарата в плазме крови, кроме солифенацина, был идентифицирован 1 фармакологически активный (4R-гидроксисолифенацин) и 3 неактивных метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифенацина).

Экскреция. После однократного применения 10 мг [^{14}C -меченого]-солифенацина примерно 70% радиоактивной метки проявляется в моче и 23% в фекалиях. В моче около 11% радиоактивной метки выводится в виде неизменной активной субстанции; примерно 18% – в виде метаболита N-оксида, 9% – в виде метаболита 4R-гидрокси-N-оксид и 8% – в виде 4R-гидроксиметаболита (активный метаболит).

Дозовая зависимость. В промежутке терапевтических доз фармакокинетика препарата линейна.

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 схожа у здоровых добровольцев пожилого возраста (от 65 до 80 лет) и у здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста (< 55 лет). Средняя скорость абсорбции, выраженная в виде t_{max} , была несколько ниже, а конечный период полувыведения – примерно на 20% более длительный у пациентов пожилого возраста. Эти незначительные отличия не являются клинически значимыми.

Фармакокинетика солифенацина не изучалась 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 здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл в минуту) экспозиция солифенацина значительно выше – увеличение C_{max} составляет примерно 30%, AUC – более 100% и период полувыведения – более 60%. Отмечена статистически значимая взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина. Фармакокинетику у пациентов, проходивших гемодиализ, не изучали.

Печеночная недостаточность. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (показатель Чайлда – Пью от 7 до 9) значение C_{max} не меняется, AUC возрастает на 60% и период полувыведения увеличивается вдвое. Фармакокинетику у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не изучали.

Показания

Симптоматическое лечение ургентного (императивного) недержания мочи и/или частого мочеиспускания, а также ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию, характерных для пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

Противопоказания

Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к активной субстанции или к любому из вспомогательных веществ; пациентам с задержкой мочеиспускания, с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями (включая токсический мегаколон), с миастенией гравис или с закрытоугольной глаукомой и пациентам с риском развития этих состояний; при проведении гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»); с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»); пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или печеночной недостаточностью средней степени тяжести, которые находятся на лечении сильными ингибиторами цитохрома CYP3A4, например кетоконазолом (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакологические взаимодействия.

Одновременный прием других лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами может дать более выраженные терапевтические, а также нежелательные эффекты. После прекращения применения Везикару до приема последующих лекарственных средств антихолинергической терапии необходимо выдержать примерно однонедельный интервал. Терапевтический эффект солифенацина может снизиться при сопутствующем применении агонистов холинергических рецепторов. Солифенацин может снижать эффект лекарственных препаратов, стимулирующих перистальтику желудочно-кишечного тракта, таких как метоклопрамид и цизаприд.

Фармакокинетические взаимодействия.

Исследование *in vitro* показало, что солифенацин в терапевтических концентрациях не ингибирует микросомы печени CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4. Таким образом, маловероятно, что солифенацин влияет на клиренс лекарственных средств, метаболизирующихся ферментами CYP.

Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику солифенацина.

Солифенацин метаболизируется ферментом CYP3A4. Одновременное применение кетоконазола (200 мг/сут), сильного ингибитора CYP3A4, приводило к двукратному повышению AUC солифенацина, тогда как прием кетоконазола в дозе 400 мг/сут приводит к повышению AUC солифенацина в 3 раза. Таким образом, максимальную дозу Везикару необходимо ограничить до 5 мг при одновременном применении с кетоконазолом или с терапевтическими дозами других активных ингибиторов фермента CYP3A4 (например, ритонавира, нелфинавира, итраконазола) (см. Способ применения и дозы).

Одновременное применение солифенацина и сильного ингибитора фермента CYP3A4 противопоказано пациентам с тяжелой почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью.

Не исследовали влияние ферментов индукции на фармакокинетику солифенацина и его метаболитов, а также действие субстратов CYP3A4 с повышенным сродством и его метаболитов на экспозицию солифенацина. Поскольку солифенацин метаболизируется ферментом CYP3A4,

фармакокинетические взаимодействия возможны с другими субстратами этого фермента, имеющими повышенное сродство (например с верапамилом, дилтиаземом) и индукторами фермента CYP3A4 (например с рифампицином, фенитоином, карбамазе).

Воздействие солифенацина на фармакокинетику лекарственных средств.

Пероральные контрацептивы.

Прием препарата Везикар не влияет на фармакокинетическое взаимодействие солифенацина с комбинированными пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Варфарин.

Прием препарата Везикар не влияет на фармакокинетическое взаимодействие R-варфарина или S-варфарина или его влияние на протромбиновое время.

Дигоксин.

Прием препарата Везикар не влияет на фармакокинетику дигоксина.

Особенности применения

Перед началом лечения необходимо установить вероятность других причин частого мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевание почек). Если обнаружена инфекция мочевыводящих путей, следует начать соответствующую антибактериальную терапию.

Препарат следует принимать с осторожностью пациентам:

- с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, что приводит к риску задержки мочеиспускания;
- с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями;
- с риском снижения моторики желудочно-кишечного тракта;
- с тяжелой почечной (клиренс креатинина < 30 мл в минуту) и умеренной печеночной (показатель Чайлда – Пью от 7 до 9) недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг;
- при одновременном приеме сильных ингибиторов CYP3A4, например кетоконазола (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и/или желудочно-пищеводным рефлюксом и/или одновременно принимающим лекарственные препараты

- (такие как бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит;
- вегетативной нейропатией.

У пациентов с факторами риска, такими как ранее зарегистрированный синдром удлинения интервала QT, и гипокалиемией наблюдалось удлинение интервала QT и трепетание желудочков (torsade de pointes).

Безопасность и эффективность применения препарата не исследована для больных с повышенной активностью нейrogenного сфинктера.

Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, Ларр-дефицитом лактазы или с нарушением глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать препарат.

У некоторых пациентов, применявших солифенацин сукцинат, сообщалось об ангионевротическом отеке с обструкцией дыхательных путей. При отеке Квинке лечение солифенацина сукцинатом следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить надлежащее лечение.

У некоторых пациентов, применявших солифенацин сукцинат, наблюдались анафилактические реакции. При возникновении анафилактических реакций лечение сукцинатом солифенацином следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить надлежащее лечение.

Максимальный эффект препарата достигается не ранее чем через 4 недели.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

В связи с тем, что солифенацин, как и другие антихолинергические препараты, может вызвать нечеткость зрения и редкую сонливость и повышенную утомляемость (см. раздел «Побочные эффекты»), прием препарата может негативно влиять на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Нет клинических данных о женщинах, забеременевших при применении солифенацина. опыты на животных не проявили прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды. Потенциальный риск неизвестен. Следует соблюдать осторожность при применении препарата беременным женщинам.

Кормление грудью.

Нет данных об экскреции солифенацина в грудное молоко. У мышей солифенацин и/или его метаболиты проникают в молоко и вызывают дозозависимую недостаточность роста у новорожденных мышей. Применение Везикару не рекомендуется в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Взрослые, включая пациентов пожилого возраста: рекомендуемая доза – 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 10 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью: не требуется коррекция дозы для пациентов с умеренной и средней тяжести почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл/мин). Пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина $\leq$ 30 мл/мин) следует с осторожностью применять препарат в дозе не более 5 мг 1 раз в сутки (см. раздел Фармакокинетика).

Пациенты с печеночной недостаточностью: не требуется коррекция дозы для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (показатель по Чайлду – Пью 7–9) следует принимать препарат с осторожностью и не превышать дозировку 5 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

При применении мощных ингибиторов цитохрома P450 3A4: максимальная доза препарата Везикар ТМ должна быть ограничена до 5 мг при одновременном приеме с кетоконазолом или терапевтическими дозами других сильных ингибиторов изоформы цитохрома CYP3A4, например ритонавиру, и ин. другие виды взаимодействий»).

Везикарь принимать перорально, глотать таблетки целиком, запивая жидкостью, независимо от приема пищи.

Дети

Не исследовали безопасность и эффективность применения препарата детям, поэтому Везикар не следует назначать этой категории пациентов.

Передозировка

Симптомы.

Передозировка солифенацина сукцината может привести к тяжелым антихолинергическим эффектам. Самая высокая доза солифенацина сукцината, принятая случайно одним пациентом, составляла 280 мг в течение 5 часов, наблюдались изменения психического состояния, не требовавшие госпитализации.

Лечение.

При передозировке солифенацина сукцината пациенту необходимо принять активированный уголь. Может быть полезным промывание желудка, если оно сделано в течение 1 часа после приема препарата, но не следует вызывать рвоту.

Что касается других антихолинергических эффектов, то симптомы следует лечить следующим образом:

- тяжелые антихолинергические эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как галлюцинации или повышенная возбудимость: лечение физостигмином или карбахолом;
- судороги или повышенную возбудимость: лечение бензодиазепинами;
- недостаточность со стороны органов дыхания: лечение искусственной вентиляции легких;
- тахикардия: лечение бета-блокаторами;
- задержка мочеиспускания: лечение
- катетеризация;
- мидриаз: лечение глазными каплями, например пилокарпином, и/или размещение пациента в темной комнате.

Как и в случае передозировки другими антихолинергическими средствами, особое внимание следует уделять пациентам с установленным риском удлинения интервала QT (при гипокалиемии, брадикардии, при одновременном применении препаратов, вызывающих удлинение интервала QT) и пациентам с заболеваниями сердца (ишемия миокарда, недостаточность).

Побочные реакции

Везикар может вызвать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием солифенацина, которые, как правило, слабы или умерены. Их частота зависит от дозы препарата.

Чаще побочное явление – сухость во рту, которая наблюдалась у 11% пациентов, получавших дозу 5 мг в сутки, у 22% пациентов, получавших 10 мг в сутки, у 4%, получавших плацебо. Выраженность сухости во рту, как правило, была слабой, и только в редких случаях приводила к прекращению лечения. В общем,

лекарственный препарат хорошо переносился (около 99%), и примерно 90% пациентов принимали препарат в течение полного периода исследования, который длился 12 недель.

В таблице ниже приведены другие побочные эффекты, зарегистрированные при проведении клинических исследований Везикару и в послерегистрационный период.

Классификация MedDRA	Очень часто >1/10	Часто> 1/100, <1/10	Нечасто> 1/1000, <1/100	Редко> 1/10000, <1/1000	Очень редко<1/10000
Инфекции и инвазии			Инфекции мочевыводящих путей, цистит		
Со стороны иммунной системы					
Со стороны метаболизма и пищеварения					
Психические расстройства					Галлюцинации, спутанность сознания*
Со стороны нервной системы			Сонливость, нарушение вкуса	Головокружение*, головная боль*	
Со стороны органов зрения		Нечеткость зрения	Сухость глаз		

Со стороны сердца					
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения.			Сухость слизистой носовой полости		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Сухость во рту	Запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	Гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость в глотке	Непроходимость толстого кишечника, копростаз, рвота*	
Гепатобилиарные расстройства					
Со стороны кожи и подкожных тканей.			Сухость кожи	Зуд*, сыпь*	Мультиформная эритема*, крапивница, отек Квинке

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани					
Со стороны почек и мочевыводящей системы			Затрудненное мочеиспускание	Задержка мочеиспускания	
Общие расстройства			Повышенная утомляемость, периферический отек		

*послерегистрационный период.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды/Astellas Pharma Europe BV, the Netherlands.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).