

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

VESICARE 5 MG, FILM COATED TABLET
ВЕЗИКЕР 5 MG, ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ
VESICARE 10 MG, FILM COATED TABLET
ВЕЗИКЕР 10 MG, ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 4203-4 28.04.09
Одобрено: 31 / 10.02.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VESICARE 5 mg film coated tablet
VESICARE 10 mg film coated tablet

ВЕЗИКЕР 5 mg филмирани таблетки
ВЕЗИКЕР 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВЕЗИКЕР 5 mg филмирана таблетка

Всяка таблетка съдържа активна съставка солифенацин сукцинат (*solifenacin succinate*) 5 mg, съответстваща на 3.8 mg солифенацин (*solifenacin*).

Помощни вещества: лактоза монохидрат (107,5 mg)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

ВЕЗИКЕР 10 mg филмирана таблетка

Всяка таблетка съдържа активна съставка солифенацин сукцинат (*solifenacin succinate*) 10 mg, съответстваща на 7.5 mg солифенацин (*solifenacin*).


Помощни вещества: лактоза монохидрат (102,5 mg)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.


3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

ВЕЗИКЕР 5 mg филмирани таблетки

Кръгла, светло-жълта таблетка, маркирана с лого  и "150" от една и съща страна.

ВЕЗИКЕР 10 mg филмирани таблетки

Кръгла, светло-розова таблетка, маркирана с лого  и "151" от една и съща страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на инконтиненция на урина и/или увеличена честота на позиви за уриниране, срещащи се при пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни, включително в напреднала възраст

Препоръчаната доза е 5 mg солифенацин сукцинат веднъж дневно. При необходимост може да се увеличи до 10 mg солифенацин сукцинат веднъж дневно.



Деца и юноши

Безопасността и ефективността при деца още не е доказана. Поради това ВЕЗИКЕР не трябва да се използва при деца.

Специфични популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 30 ml/min) не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) трябва да се лекува внимателно и дневната доза да не надвишава 5 mg (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с лека степен на чернодробна недостатъчност не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (точки по Child-Pugh 7 до 9) лечението трябва да се провежда предпазливо и дневната доза да не надвишава 5 mg.

Пациенти лекувани едновременно с мощни инхибитори на цитохром P450 3A4

Максималната доза ВЕЗИКЕР трябва да бъде 5 mg, когато пациентите едновременно се лекуват с кетоконазол или терапевтични дози от други мощни инхибитори на CYP3A4, например ритонавир, нелфинавир, итраконазол (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

ВЕЗИКЕР се приема перорално и таблетките се гълтат цели с течности, независимо дали с или без храна.

4.3 Противопоказания

Солифенацин е противопоказан при пациенти със задръжка на урина, с тежки стомашно-чревни оплаквания (включително токсичен мегаколон), миастения гравис или тясноъгълна глаукома и при пациенти с риск за следните състояния:

- Пациенти, свръхчувствителни към активната съставка или което и да е от помощните вещества
- Пациенти, подлежащи на хемодиализа (вж. точка 5.2)
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2)
- Пациенти с тежка бъбречна или умерена чернодробна недостатъчност и пациенти, които в момента се лекуват с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да започне лечението с ВЕЗИКЕР трябва да се установи дали честото уриниране не се дължи на други фактори (сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). Ако има инфекция на пикочните пътища, трябва да започне подходящо антибактериално лечение.

ВЕЗИКЕР трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с:

- клинически значима обструкция на оттока на пикочния мехур с риск за задръжка на урина
- стомашно-чревни обструктивни смущения
- риск от намален стомашно-чревен мотилитет



- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min; вж. точка 4.2 и 5.2) и дозата за тези пациенти не трябва да надвишава 5 mg
- умерена чернодробна недостатъчност (точки по Child-Pugh 7 до 9; вж. точка 4.2 и 5.2) и дозата не трябва да надвишава 5 mg
- едновременна употреба на мощен СУР3А4 инхибитор, напр. кетоконазол (вж. точка 4.2 и 4.5)
- хиатусна херния/гастроезофагеален рефлукс и/или такива, които към момента приемат лекарствени продукти (като бифосфонати), които могат да предизвикат или обострят езофагит
- вегетативна невропатия.

Безопасността и ефективността при пациенти с неврогенна причина за свръхактивността на детрузора все още не е установена.

Пациенти с редки вродени проблеми на непоносимост към галактоза и недостиг на Lapp лактаза или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат този продукт.

Максималният ефект на ВЕЗИКЕР може да се установи най-рано след 4 седмици.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакологични взаимодействия

Едновременното приложение с други лекарствени продукти с антихолинергични свойства може да засили терапевтичния ефект и нежеланите реакции. Трябва да мине около 1 седмица след спиране на лечението с ВЕЗИКЕР преди да се започне приема на друго антихолинергично средство. Лечебният ефект на солифенацин може да се понижи при едновременно прилагане на агонисти на холинергичните рецептори.

Солифенацин може да намали ефекта на лекарствените продукти, които стимулират мотилитета на стомашно-чревния тракт, напр. метоклопрамид и цизаприд.

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията "in vitro" показват, че солифенацин в терапевтични концентрации не инхибира СУР1А1/2, 2С9, 2С19, 2D6 или 3А4, получени от човешки чернодробни микросоми. Затова не се очаква солифенацин да променя клирънса на лекарствените продукти, метаболизирани от тези СУР ензими.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на солифенацин

Солифенацин се метаболизира от СУР3А4. Едновременният прием на кетоконазол (200 mg дневно), мощен инхибитор на СУР3А4, предизвиква двукратно увеличение на АUC на солифенацин, а кетоконазол в дневна доза 400 mg предизвиква трикратно увеличение на АUC на солифенацин. Затова максималната доза на ВЕЗИКЕР трябва да се ограничи до 5 mg, когато се използва едновременно с кетоконазол или с терапевтични дози от други мощни СУР3А4 инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, интраконазол) (вж. т. 4.2).

Едновременното лечение със солифенацин и мощен инхибитор на СУР3А4 е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и умерена и средно тежка чернодробна недостатъчност.

Ефектите на ензимна индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и метаболитите му, не е изследвана така добре както ефектът на по-висок афинитет на СУР3А4 при контакт със солифенацин. Тъй като солифенацин се метаболизира от СУР3А4, са възможни фармакокинетични взаимодействия с други субстрати на СУР3А4 с по-висок афинитет (напр. верапамил, дилтиазем) и индуктори на СУР3А4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин).



Ефект на солифенацин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти.

Перорални контрацептиви

Приемът на ВЕЗИКЕР не показва фармакокинетично взаимодействие на солифенацин с комбинираните перорални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел).

Варфарин

Употребата на ВЕЗИКЕР не променя фармакокинетиката на R-варфарин и S-варфарин, както и техния ефект върху протромбиновото време.

Дигоксин

Приемът на ВЕЗИКЕР не оказва влияние върху фармакокинетиката на дигоксин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

За солифенацин няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие и върху раждането (вж. 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене

Няма данни за екскрецията на солифенацин в кърмата при хора. При мишките солифенацин и/или метаболитите му се екскретират в кърмата и предизвикват дозозависимо забавяне на растежа на новородени мишки (вж. точка 5.3). По тази причина употребата на ВЕЗИКЕР трябва да се избягва в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като солифенацин, както и другите антихолинергични средства, може да предизвика замъглено зрение и по-рядко сънливост и умора (вж. точка 4.8 Нежелани реакции), ефектите върху способността за шофиране и работа с машини могат да бъдат отрицателни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Поради фармакологичния ефект на солифенацин ВЕЗИКЕР може да предизвика леки или умерени по тежест нежелани лекарствени реакции. Честотата на антихолинергичните нежелани реакции е свързана с дозата.

Най-често се съобщава за сухота в устата. Тя се появява при 11% от пациентите лекувани с дневна доза 5 mg, при 22% от тези, лекувани с доза 10 mg и при 4% от контролите с плацебо. Обичайно сухотата в устата е лека и само в редки случаи се е наложило прекратяване на лечението. Общо взето лекарственият продукт се приема добре (99%) и приблизително 90% от пациентите са провели пълния период от 12-седмично лечение по време на клиничното изпитване.

Системо-органна класификация по MedDRA	Много чести >1/10	Чести >1/100 <1/10	Нечести >1/1 000 <1/100	Редки >1/10 000 <1/1 000	Много редки <1/10 000 неизвестна честота (от



					наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Инфекции на пикочните пътища Цистит		
Психични нарушения					Халюцинации*
Нарушения на нервната система			Сомнолентност Дисгезия		Замаяност* Главоболие*
Нарушения на очите		Замъглено зрение	Сухота в очите		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Сухота в носа		
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Запек Гадене Диспепсия Болка в корема	Гастро-езофагеален рефлуксна болест Сухота в гърлото	Запушване на дебелото черво Фекално задръстване	Повръщане*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Сухота на кожата		Сърбеж* Обрив* Уртикария*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Затруднено уриниране	Ретенция на урина	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора Периферен оток		

*наблюдавани след пускането на пазара

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането на солифенацин сукцинат може да доведе до тежки антихолинергични реакции. Най-високата доза солифенацин сукцинат, приложена случайно на един пациент е била 280 mg за период от 5 часа и е довела до промени в умственото състояние, не изискващи хоспитализация.

Лечение

В случай на предозиране на солифенацин сукцинат трябва да се даде активен въглен. Стомашна промивка е целесъобразна ако се направи до 1 час, но не трябва да се предизвиква повръщане.

Както и при другите антихолинергични средства, симптомите могат да се лекуват по обичайния начин :



- При тежките централни антихолинергични ефекти, като халюцинации или силно изразено възбуждане, се прилага физостигмин или карбахол.
- При конвулсии или силно изразено възбуждане – бензодиазепин.
- Дихателна недостатъчност – изкуствено дишане.
- Тахикардия – бета-блокери.
- При задържане на урина – катетеризация.
- При мидриаза – пилокарпин капки за очи и/или поставяне на пациента в тъмна стая.

Както и при другите антиму斯卡ринови средства, в случай на предозиране трябва да се обърне специално внимание на пациенти с риск от удължаване на QT-интервали (напр. хипокалиемия, брадикардия и едновременно прилагане на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала) и при такива със сърдечни заболявания (напр. исхемия на миокарда, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пикочни антиспазматични средства, АТС код: G04B D08

Механизъм на действие:

Солифенацин е компетитивен специфичен антагонист на холинергичните рецептори.

Пикочният мехур се инервира от парасимпатиковите холинергични нерви. Ацетилхолинът предизвиква свиване на гладкия мускул на детрузора чрез мускариновите рецептори, преимуществено от M₃ подтип. Фармакологичните изследвания *“in vitro”* и *“in vivo”* показват, че солифенацин е компетитивен инхибитор на мускариновия M₃ рецептор. Освен това той е специфичен антагонист на мускариновите рецептори, като е с малък или без афинитет към други рецептори и йонни канали, които са изследвани.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с ВЕЗИКЕР в дози 5 mg и 10 mg дневно е проучено чрез няколко двойно слепи рандомизирани клинични изпитвания при мъже и жени със свръхактивен пикочен мехур.

Както е показано в таблицата по-долу, и двете дози ВЕЗИКЕР 5 mg и 10 mg предизвикват статистически значими подобрения в първичните и вторични точки в сравнение с плацебо. Резултатите се получават след една седмица от началото на лечението и се стабилизират за период от 12 седмици. Продължително отворено изпитване показва, че ефективността се поддържа поне 12 месеца. След 12-седмично лечение приблизително 50% от пациентите, страдащи от инконтиненция преди лечението, нямат вече случаи на инконтиненция, а други 35% от пациентите постигат честота на уриниране по-малко от 8 пъти дневно. Лечението на симптомите на свръхактивния пикочен мехур се отразява благоприятно върху качеството на живот с цялостното усещане за добро здраве, като намалява епизодите на инконтиненция, физическите и социални ограничения, неприятните емоции, тежестта на симптомите, стриктните ограничения и нарушението на съня/жизнеността.



Резултати (обобщени данни) от четири контролирани (фаза 3) проучвания с продължителност 12 седмици

	Плацебо	ВЕЗИКЕР 5mg дневно	ВЕЗИКЕР 10 mg дневно	Толтеродин 2 x 2 mg дневно
Брой на уринирания за 24 часа				
Средна базова линия	11.9	12.1	11.9	12.1
Средно намаление спрямо базовата линия	1.4	2.3	2.7	1.9
% промяна спрямо базовата линия	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-стойност*		<0.001	<0.001	0.004
Брой на неудържими позиви за 24 часа				
Средна базова линия	6.3	5.9	6.2	5.4
Средно намаление на базовата линия	2.0	2.9	3.4	2.1
% промяна на базовата линия	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p-стойност*		<0.001	<0.001	0.031
Брой на случаите на инконтиненция за 24 часа				
Средна базова линия Средно намаление на базовата линия	2.9	2.6	2.9	2.3
% промяна на базовата линия	1.1	1.5	1.8	1.1
	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-стойност*		<0.001	<0.001	0.009
Брой на случаите на ноктурия /24 часа				
Средна базова линия	1.8	2.0	1.8	1.9
Средно намаление на базовата линия	0.4	0.6	0.6	0.5
% промяна на базовата линия	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-стойност*		0.025	<0.001	0.199
Обем на отделената урина				
Средна базова линия	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Средно намаление на базовата линия	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% промяна на базовата линия	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250
p-стойност*		<0.001	<0.001	<0.001
Брой на поставените памперси/24 часа				
Средна базова линия	3.0	2.8	2.7	2.7
Средно намаление на базовата линия	0.8	1.3	1.3	1.0
% промяна на базовата линия	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-стойност*		<0.001	<0.001	0.010

Забележка :

В 4 от основните проучвания са използвани ВЕЗИКЕР 10 mg и плацебо. В 2 други е използван ВЕЗИКЕР 5 mg, а едно от проучванията включва толтеродин 2 mg 2 пъти дневно. Не всички показатели и лечебни групи са оценявани във всяко отделно проучване. Затова броят на пациентите може да се различава по отношение на показатели и лечебни групи.

* P стойността е в сравнение с плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща характеристика

Резорбция



След прием на ВЕЗИКЕР таблетки максимална плазмена концентрация на солифенацин C_{max} се достигат след 3 до 8 часа. T_{max} не зависи от дозата. C_{max} и площта под кривата (AUC) нараства пропорционално при доза между 5 mg и 40 mg. Абсолютната бионаличност е около 90%.

Приемът на храна не променя C_{max} и AUC на солифенацин .

Разпределение

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е около 600 l. Той до голяма степен (около 98%) е свързан с плазмените протеини (главно α_1 - кисел гликопротеин).

Метаболизъм

Солифенацин се метаболизира основно в черния дроб, главно чрез цитохром P450 3A4 (СУР3A4), но съществуват и алтернативни пътища на метаболизъм, които допринасят за метаболизирането му. Системният му клирънс е около 9.5 l/h и времето на полуживот е 45-68 часа. След перорален прием в плазмата са идентифицирани един фармакологично активен (4R-хидрокси солифенацин) и 3 неактивни метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-хидрокси-N-оксид на солифенацин).

Екскретиране

След единично прилагане на 10 mg (белязан с C^{14}) солифенацин около 70% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 23% във фекалиите след 26 дни. В урината около 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество, около 18% като N-оксид метаболит, 9% като 4R-хидрокси-N-оксид метаболит и 8% като 4R-хидрокси метаболит (активен метаболит).

Дозозависимост

Фармакокинетиката е линейна в терапевтичния порядък на дозата.

Специални групи пациенти

Възраст

Не се налага адаптиране на дозата в зависимост от възрастта. Изпитанията при пациенти в напреднала възраст показва, че наличието на солифенацин, изразено чрез AUC след прилагане на солифенацин сукцинат 5 mg и 10 mg веднъж дневно, е подобна при здравите пациенти (на възраст от 65 до 80 г.) и при здравите по-млади индивиди (на възраст под 55 години). Средната скорост на резорбция, изразена в T_{max} , е малко по-бавна при тези в напреднала възраст и времето за полуживот е около 20% по-дълго при пациенти в напреднала възраст. Тези леки разлики не се считат клинически значими. Фармакокинетиката на солифенацин при деца и юноши не е установена.

Пол

Фармакокинетиката на солифенацин не се влияе от пола.

Раса

Фармакокинетиката на солифенацин не се влияе от расата.

Бъбречна недостатъчност



AUC и C_{\max} на солифенацин при пациенти с лека и умерена бъбречна недостатъчност не се различават значително от тези при здрави доброволци. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) C_{\max} на солифенацин се увеличава с около 30% спрямо контролите, AUC с повече от 100% и $t_{1/2}$ – с повече от 60%. Наблюдава се статистически значима връзка между креатининов клирънс и клирънса на солифенацин. Фармакокинетиката при пациенти, подложени на хемодиализа не е изследвана.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (точки по Child-Pugh от 7 до 9) C_{\max} не се променя, AUC се увеличава с 60% и $t_{1/2}$ се удвоява. Фармакокинетиката на солифенацин при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не е проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, фертилитет, ембрионалното/феталното развитие, генотоксичност и карциногенен потенциал. В проучването в пре- и постнаталното развитие на мишки прилагането на солифенацин при майките в периода на кърмене предизвиква дозозависима по-малка преживяемост след раждане, намалено тегло на малките и по-бавни клинично значими нива на развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Царевично нишесте
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Филмирана обвивка

Макрогол 8000
Талк
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Жълт фериксид (E172) (Vesicare 5 mg)
Червен фериксид (E172) (Vesicare 10 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката



Блистери

Таблетките са поставени в блистери от ПВХ/алуминий.

Големина на опаковките

3, 5, 10, 30, 50, 60, 90 или 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
P.O.Box 108
2350 AC Leiderdorp
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-10628 (VESICARE 5 mg)
П-10629 (VESICARE 10 mg)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

06.04.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

м. юли 2008 г.

