

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Vesicare® 5mg film coated tablet Везикер 5mg филмирани таблетки
Vesicare® 10 mg film coated tablet Везикер 10 mg филмирани таблетки



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Vesicare 5mg film coated tablet
Vesicare 10 mg film coated tablet

Везикер 5mg филмирани таблетки
Везикер 10 mg филмирани таблетки

2. Качествен и количествен състав

Везикер 5 mg филмирана таблетка

1 таблетка съдържа активна съставка solifenacin succinate 5 mg,
съответстваща на 3.8 mg solifenacin

Везикер 10 mg филмирана таблетка

1 таблетка съдържа активна съставка solifenacin succinate 10 mg
съответстваща на 7.5 mg solifenacin

Помощни съставки : Виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

Везикер 5 mg филмирани таблетки

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

Везикер 10 mg филмирани таблетки

Кръгла, светло-розова таблетка, маркирана с логото на Яманучи и
“151” от една и съща страна.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
087/13.12.05	<i>Мил</i>



4. Клинични данни

4.1 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 solifenacin succinate веднъж дневно. При необходимост може да се увеличи до 10 mg solifenacin succinate веднъж дневно.

Деца и юноши

Безопасността и ефективността при деца още не е доказана, поради това Везикер не бива 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 (виж 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 приемат кетоноказол или терапевтични дози от други мощни инхибитори на CYP3A4, например Ритонавир, Нелфинавир, Итраконазол (виж т. 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

Solifenacin е противопоказан при пациенти със задръжка на урина, с тежки стомашно-чревни оплаквания (включително токсичен megacolon), myasthenia gravis или тесноъгълна 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 (виж т. 5.2)
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж т. 5.2)
- Пациенти с тежка бъбречна или умерена чернодробна недостатъчност и пациенти, които в момента се лекуват с мощен инхибитор на CYP3A4, напр. кетоконазол (виж т.4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки

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 предпазливо 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; виж т. 4.2 и 5.2) и дозата не трябва да надвишава 5 mg



- умерена чернодробна недостатъчност (точки по Child-Pugh 7 до 9; виж т. 4.2 и 5.2) и дозата не трябва да надвишава 5 mg
- едновременна употреба на мощен СУР3А4 инхибитор, напр. кетоконазол (виж т. 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 редките 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 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

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 solifenacin може да се понижи при едновременно прилагане на агонисти на холинергичните рецептори.

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

Фармакокинетични взаимодействия

Изследванията “ин-витро” показват, че solifenacin в терапевтични концентрации не инхибира СУР1А1/2, 2С9, 2С19, 2D6 или 3А4, получени от човешки чернодробни микрозоми. Затова не се очаква той да променя клирънса на лекарствените продукти, които са метаболизирани от тези СУР ензими.



Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на solifenacin

Solifenacin се метаболизира от СУРЗА4.

Едновременният прием на кетоконазол (200 mg дневно), мощен инхибитор на СУРЗА4, предизвиква двукратно увеличение на AUC на solifenacin, а кетоконазол в дневна доза 400 mg предизвиква трикратно увеличение на AUC на solifenacin. 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 СУРЗА4 инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир, интраконазол) (виж т. 4.2).

Едновременното лечение със solifenacin и мощен инхибитор на СУРЗА4 е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и умерена и средно тежка чернодробна недостатъчност.

Ефектите на ензимна индукция върху фармакокинетиката на solifenacin и метаболитите му не е изследвана така добре както ефектът на СУРЗА4 при контакт със solifenacin. Тъй като solifenacin се метаболизира от СУРЗА4, са възможни фармакокинетични взаимодействия с други субстрати на СУРЗА4 с по-висок афинитет (напр. верапамил, дилтиазем) и индуктори на СУРЗА4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Ефект на solifenacin върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти.

Перорални контрацептиви

Приемът на Везикер не показва фармакокинетично взаимодействие на solifenacin 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

Няма клинични данни за жени, забременели по време на прием на solifenacin. Опитите с животни не показват пряк увреждащ ефект върху фертилитета, ембрионалното и фетално развитие и върху раждането (виж т. 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен, затова трябва да се предписва внимателно на бременни жени.

Кърмене

Няма данни за екскрецията на solifenacin в кърмата при хора. При мишките solifenacin и/или метаболитите му се екскретират в кърмата и предизвикват дозозависимо забавяне на растежа на новородени мишки (виж т. 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 solifenacin, както и другите антихолинергични средства, може да предизвика замъглено зрение и по-рядко сънливост и умора (виж т. 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 solifenacin Везикер може да предизвика леки или умерени нежелани 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 с дневна доза 5 mg, при 22% от тези 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.

В таблицата са показани данните, получени при клиничните изпитвания на Везикер.



MedDRA класифициране на системи , органи	Често >1/100, <1/10	Рядко >1/1000, <1/100	Много рядко > 1/10000, <1/1000
Стомашно-чревни смущения	Констипация Гадене Диспепсия Абдоминална болка	Гастро-езофагеален рефлукс Сухо гърло	Обструкция на колона Фекално втвърдяване
Инфекции и заразяване с паразити		Инфекции на пикочните пътища Цистит	
Смущения в нервната система		Сънливост Дисгеузия	
Очни смущения	Замъглено зрение	Сухи очи	
Общи смущения и състояния		Умора Оток на долните крайници	
Дихателни , гръдни и медиастинални смущения		Сухота в носа	
Смущения в кожата и подкожната тъкан		Суха кожа	
Бъбречни и пикочни смущения		Затруднено уриниране	Задръжка на урина

По време на клиничните изпитвания не са наблюдавани алергични реакции, но появата им никога не може да бъде изключена.

4.9 Предозиране

Най-високата доза solifenacin succinate, дадена на един прием на доброволци, е 100 mg. При тази доза най-честите нежелани реакции са били главоболие (леко), сухота в устата (умерена), замайване (умерено), сънливост (лека) и замъглено зрение (умерено).

Няма съобщения за остро предозиране на solifenacin succinate.

В случай на предозиране на solifenacin succinate трябва да се даде активен въглен, може да се направи стомашна промивка, но не трябва да се предизвиква повръщане.

Както и при другите антихолинергични средства, симптомите могат да се лекуват по следния 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 (исхемия на миокарда, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност).

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група : пикочни антиспазматични средства

АТС код : G04B D08

Механизъм на действие:

Solifenacin 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, предоминантно от M₃ подтип. Фармакологичните изследвания “ин-витро” и “ин-виво” показват, че solifenacin 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 1.1	2.6 1.5	2.9 1.8	2.3 1.1
% промяна на базовата линия	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-стойност*		<0.001	<0.001	0.009
Брой на случаите на ноктурния /24 часа				
Средна базова линия Средно намаление на базовата линия	1.8 0.4	2.0 0.6	1.8 0.6	1.9 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.

R* стойността е в сравнение с плацебо.



5.2 Фармакокинетични свойства

Обща характеристика

Резорбция

След прием на Везикер таблетки максимална плазмена концентрация на solifenacin 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.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на solifenacin след интравенозно приложение е около 600 L. Той до голяма степен (около 98%) е свързан с плазмените протеини (главно α 1- кисел гликопротеин).

Метаболизъм

Solifenacin се метаболизира основно в черния дроб, главно чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4), 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 по C14) 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.



Характеристика при специфични групи пациенти според:

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.

Не е установена фармакокинетиката при деца и юноши.

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. При пациенти, подложени на хемодиализа, фармакокинетиката 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

Предклиничните данни не показват специална опасност за хората на базата на конвенционални проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, фертилитет, развитие на ембриона, на плода, генотоксичност и карциногенен потенциал. В проучването в пренаталното 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
титаниев диоксид (E171)
жълт фериоксид (E172) (Vesicare 5 mg)
червен фериоксид (E172) (Vesicare 10 mg)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Не са необходими специални условия за съхранение на този продукт.



6.5 Данни за опаковката

Таблетките са поставени в блистери от ПВХ/Алуминий

Големина на опаковките :

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

6.6 Указания за употреба и боравене

Няма специални указания.

7. Притежател на разрешението за употреба

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

8. Номер на разрешението за употреба

9. Дата на първото разрешение за употреба

10. Дата на последна редакция
м. септември 2005 г.

