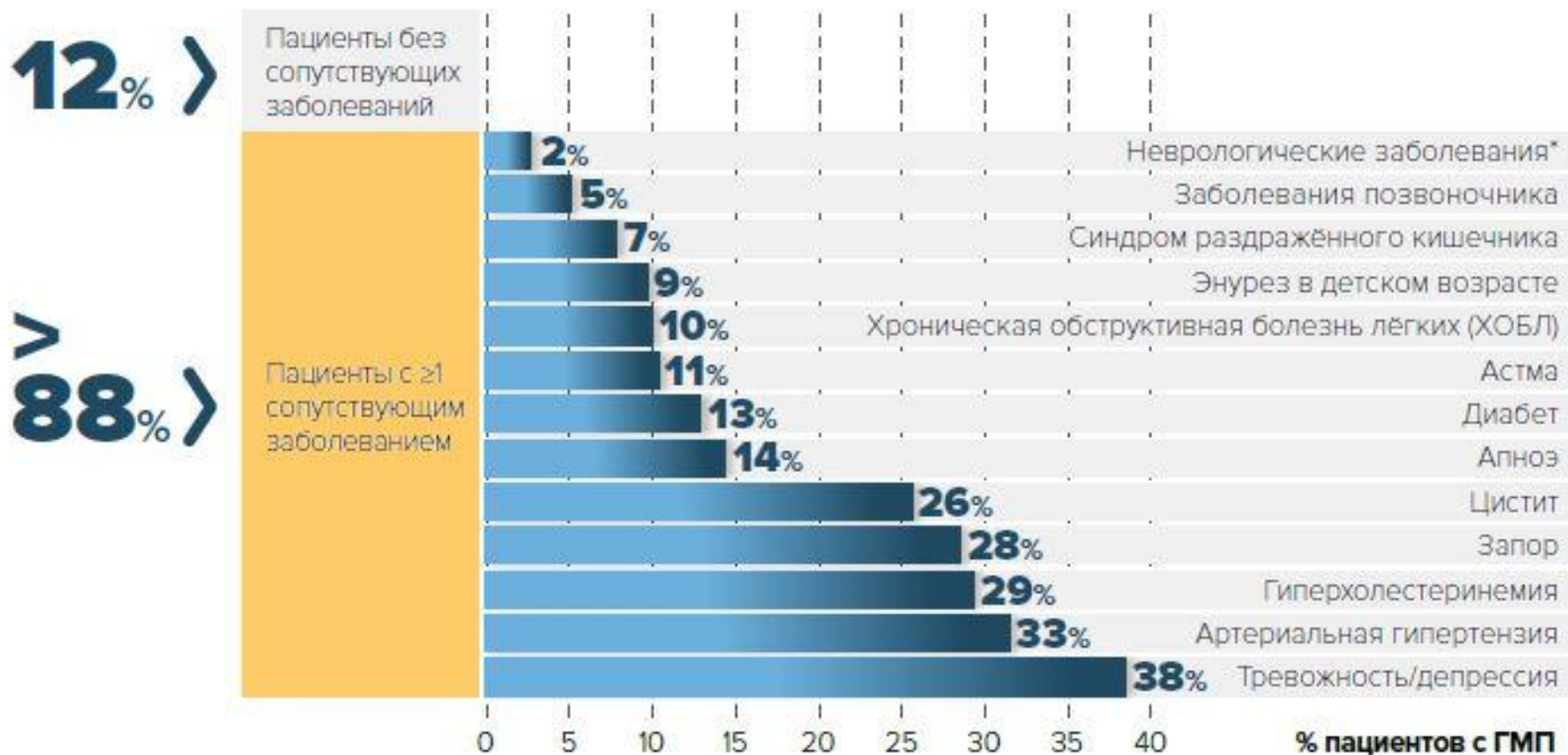


У пациентов с ГМП часто встречаются сопутствующие заболевания¹

Распространённость сопутствующих заболеваний у пациентов с ГМП во Франции (n=1,276)



Принимаете ли Вы во внимание приём пациентом нескольких лекарственных препаратов и их суммарную антихолинергическую нагрузку?¹

Согласно данным Европейской ассоциации урологов (EAU 2020):¹

4.2.6.2.10. Антихолинергическая нагрузка

Различные препараты обладают антихолинергическим эффектом, поэтому необходимо учитывать их кумулятивное влияние на когнитивную функцию

4.2.6.3.

Дополнительные рекомендации по применению антимускариновых препаратов у пожилых пациентов

Рекомендации

Длительное лечение антимускариновыми препаратами должно проводиться с осторожностью у пожилых пациентов, в особенности, у тех, кто имеет риск когнитивной дисфункции

Степень рекомендации

Сильная

Что такое антихолинергическая нагрузка?¹

Антихолинергическая нагрузка – это кумулятивный эффект при приёме одного или одновременно нескольких препаратов с антихолинергической активностью¹

Выявлено более 600 лекарственных препаратов с антихолинергической активностью^{1,2}

Уровень антихолинергической активности у различных лекарственных препаратов может отличаться¹

Известно, что лекарственные препараты с антихолинергической активностью способствуют развитию многочисленных нежелательных явлений у пожилых пациентов.^{1,3,4}

Сухость во рту
Ухудшение зрения
Падения и переломы
Сердечно-сосудистые нарушения

Запоры
Галлюцинации

1. Prasad S, Nishtala, Mohammed Saji Salahudeen & Sanku N. Jilka et al. (2016) Anticholinergics: the silent but not clinically overt harm, Expert Opinion on Drug Safety (11(6):551-60). DOI: 10.1517/14740338.2016.1165664.

2. Carlos E. Durán et al. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1485–1496 DOI 10.1007/s00228-013-1499-3.

3. Szabo SM, et al. BMJ Open. 2019 9:e026391

4. Rosa G.M., et al. Cardiovascular Safety of b3-adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder. Expert Opin rug Saf. 2013 12(6):815-827.

Как можно оценить антихолинергическую нагрузку у Ваших пациентов?¹

Существует ряд инструментов, которые были разработаны для оценки антихолинергической нагрузки на пациента:

AEC/Mediches (шкала антихолинергического эффекта на когнитивную функцию) ^{*1}	ACB (шкала когнитивной антихолинергической нагрузки) ^{2,3}	ARS (шкала антихолинергических рисков) ⁴	ADS (антихолинергическая лекарственная шкала) ⁵
2016	2008/2012	2008	2006
<ul style="list-style-type: none"> • Четырёх бальная шкала (0-3)[†] • На основе обзора литературы и заключений экспертов 	<ul style="list-style-type: none"> • Четырёх бальная шкала (0-3)[†] • На основе опубликованных данных и заключений экспертов 	<ul style="list-style-type: none"> • Четырёх бальная шкала (0-3)[†] • На основе обзора литературы и заключений экспертов 	<ul style="list-style-type: none"> • Четырёх бальная шкала (0-3)[†] • На основе опубликованных данных

• Онлайн версия шкалы AEC (Mediches).

0 = Самый низкий уровень антихолинергической нагрузки; 3 = самый высокий уровень антихолинергической нагрузки

1. Delia Bishara et al. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. Int J Geriatr Psychiatry 2016.

2. Aging Brain Care. ANTICHOLINERGIC COGNITIVE BURDEN SCALE. Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research. 2012 Update. Available at <http://www.agingbraincare.org/tools/abc-anticholinergic-cognitive-burden-scale>.

3. Malaz Boustani et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Health (2008) 4(3), 311-320. 10.2217/1745509X.4.3.311 © 2008 Future Medicine Ltd ISSN 1745-509X

4. James L. Rudolph, MD, SM; Marci J. Salow et al. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. Arch Intern Med. 2008;168(5):508-513.

5. Ryan M. Carnahan, MS, Brian C. Lund, et al. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. Journal of Clinical Pharmacology, 2006;46:1481-1486.

Какие препараты имеют антихолинергическую нагрузку?¹

Нервная система	ЖКТ	Антигистаминные	Сердечно-сосудистые заболевания	Прочие
<i>Флуоксетин Амитриптилин Рisperидон Диазепам Карбидопа Карбамазепин</i>	<i>Атропин Фамотидин Домперидон Метоклопрамид Лоперамид</i>	<i>Цетиризин Лоратадин</i>	<i>Фуросемид Атенолол Метопролол Дигоксин Дилтиазем Нифедипин Каптоприл</i>	<i>Теofilлин Трамадол Циклоспорин Варфарин Метформин Дексаметазон Метотрексат Ампициллин Гентамицин</i>

У каких пациенток антихолинергическая нагрузка должна приниматься во внимание?¹

Возраст ≥ 65 лет

- **Возрастные**

фармакокинетические и

фармакодинамические

изменения повышают риск возникновения

нежелательных явлений и

лекарственных

взаимодействий¹

- **Пожилые люди находятся в группе риска появления нежелательных эффектов от антихолинергических препаратов, таких как:**

сухость во рту, нечёткость

зрения, запоры и т.д.^{2,3}

Одновременный приём нескольких лекарственных препаратов

- **Многие препараты имеют антихолинергическую активность⁴**
- **Уровень антихолинергической активности варьирует между препаратами и многие из них не рассматриваются как антихолинергические⁴**
- **Антихолинергический эффект отдельного препарата может быть небольшим, но одновременное применение нескольких препаратов может потенцировать антихолинергические нежелательные явления^{5,6}**

1. James L. Rudolph; Marci J. Salow, et al. The Anticholinergic Burden Scale for Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. Arch Intern Med. 2008;168(5):508-513.

2. Ryan M. Carnahan, Brian C. Lund et al. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. Journal of Clinical Pharmacology, 2006;46:1481-1486.

3. Clare V Bostock, Roy L Soiza & Arduino A Mangoni (2010) Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people, Expert Review of Clinical Pharmacology, 3:4, 441-452, DOI: 10.1586/ecp.10.34

4. Prasad S. Nishtala, Mohammed Saji Salahudeen & Praveen Kumar (2016) Anticholinergics: theoretical and clinical overview, Expert Opinion on Drug Safety, 15:6, 753-768, DOI: 10.1517/14740338.2016.1165664

5. Jacobo Mintzer et al. Anticholinergic drug in elderly people. J R Soc Med 2000;93: 457-462.

6. Lynne Parkinson, Parker J Magin et al. Anticholinergic burden in older women: not seeing the wood for the trees? MJA 202 (2) 2 February 2015. doi: 10.5694/mja14.00336.

У кого из Ваших пациенток может быть риск антихолинергической нагрузки: портрет пациентки?¹

Возраст: 67 лет (женщины)

Симптомы:

- **Поллакиурия (14-15 раз в день)**
- **Ургентность (ежедневно)**
- **Ноктурия (3 раза за ночь)**

История лечения:

- **ГМП в течение 5 лет, самолечение (использование прокладок)**
- **Посещение врача, чтобы узнать о более эффективной терапии**

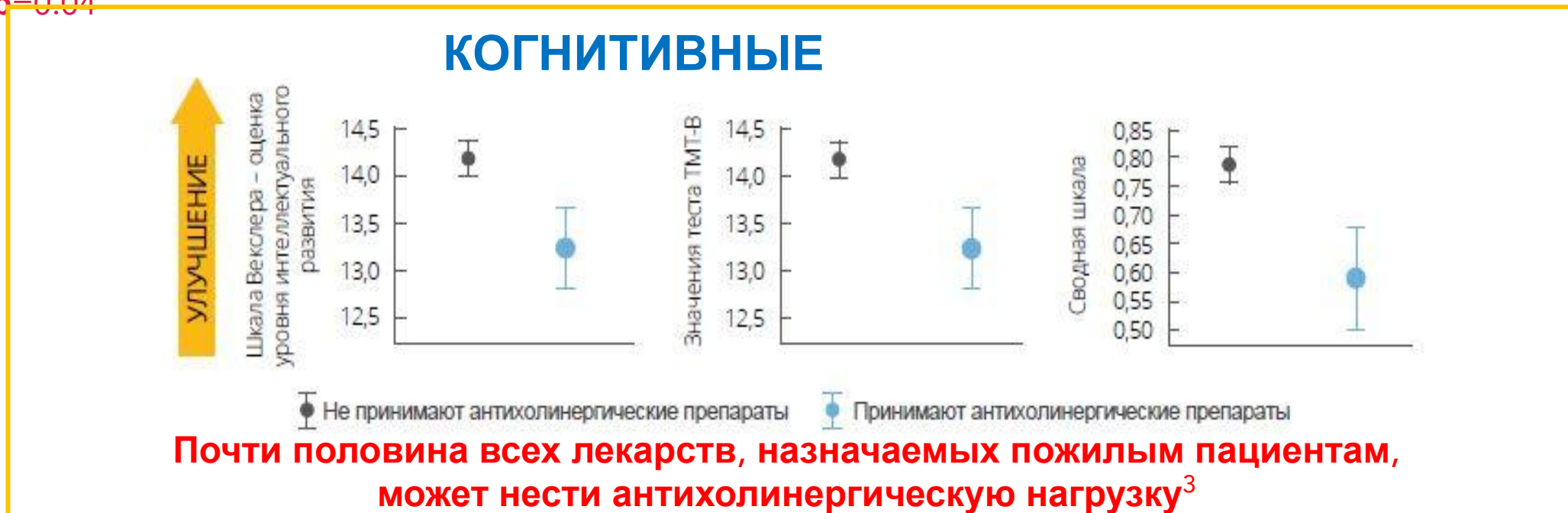
Сопутствующие заболевания:

- **Артериальная гипертензия (применение амлодипина)**
- **Умеренный ГЭРБ (применение циметидина*)**
- **Гиперхолестеринемия (применение симвастатина)**
- **Депрессия (применение amitриптилина*)**

Насколько безопасны препараты для лечения ГМП у пожилых пациентов?¹

Согласно Европейским урологическим рекомендациям (EAU) от 2020 года: «**большинство пациентов прекращают лечение антиму斯卡риновыми препаратами в первые 3 месяца терапии**»¹

Кумулятивный эффект от антихолинергических препаратов связан с когнитивными нарушениями² (Шкала Векслера, Тест на выявление деменции (ТМТ-В), Сводная шкала), $p=0.04$



1. F.C.Burkhard (Chair) et. al, EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2020. Доступны на www.uroweb.org

2. Risacher S.L., et al. JAMA eurol. 2016; 73(6): 721-32.

3. Nishtala S., et al. Expert Opin. Drug Saf. 2016; 15(6): 753-68.

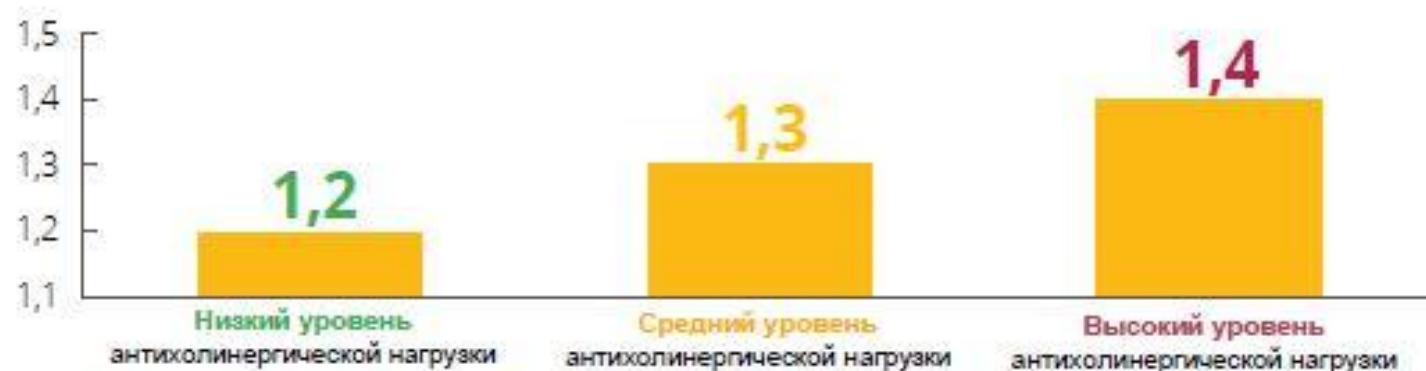
Насколько безопасны препараты для лечения ГМП у пожилых пациентов?¹

Согласно Европейским урологическим рекомендациям (EAU) от 2020 года: «**большинство пациентов прекращают лечение антиму斯卡риновыми препаратами в первые 3 месяца терапии**»¹

Для пациентов, принимающих антихолинергические препараты, на 40% выше риск случайных падений и переломов²

Коэффициент опасности, $p < 0.001$

ПАДЕНИЯ И ПЕРЕЛОМЫ (КОЭФФИЦИЕНТ ОПАСНОСТИ)



Падения являются второй по значимости причиной смертности от случайных травм в мире³

1. F.C.Burkhard (Chair) et. al, EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2020. Доступны на www.uroweb.org

2. Lozano-Ortega G, Walker D, Szabo S M, Rogula B, Vonesh E, Campbell N L, Gooch K. Association between cumulative anticholinergic burden and the occurrence of falls and fractures among patients with overactive bladder: A retrospective observational study. ICS 2018

3. WHO. Falls. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>. Accessed 2020/05/18.

Насколько безопасны препараты для лечения ГМП у пожилых пациентов?¹

Согласно Европейским урологическим рекомендациям (EAU) от 2020 года: «**большинство пациентов прекращают лечение антимускариновыми препаратами в первые 3 месяца терапии**»¹

Заболевания сердечно-сосудистой системы и смертность пациентов

Пациенты, принимающие антихолинергические препараты, имеют серьёзные сердечно-сосудистые заболевания² и более высокий риск смертности³

Тахикардия

Учащённое сердцебиение

Удлинение интервала QT

Нарушения сердечного ритма

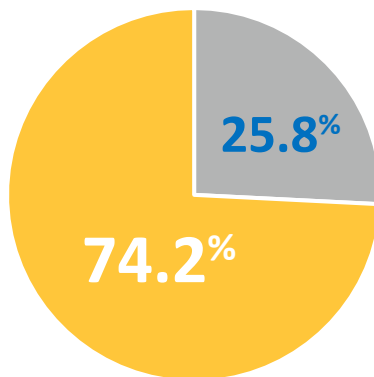
68% более высокий риск смертности в первые 2 года³

1. F.C.Burkhard (Chair) et. al, EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2020. Доступны на www.elsevier.org
2. Rosa G.M., et al. Expert Opin rug Saf. 2013 12(6):815-827.
3. Fox, et al. JAGS. 2011 59:1477-1483

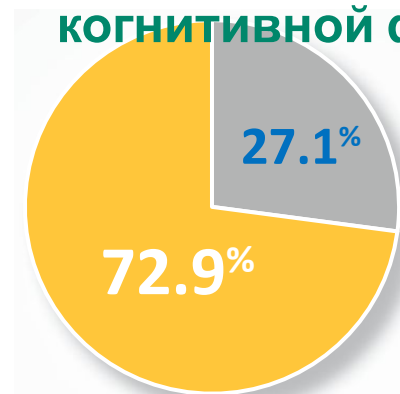
Бетмига® (мирабегрон) не влияет на когнитивную функцию у пожилых пациентов: результаты 4 фазы рандомизированного, плацебо контролируемого исследования (PILLAR)^{1,2}

Шкала MoCA (Montreal cognitive assessment): инструмент, позволяющий оценить когнитивные нарушения пациента/деменцию¹

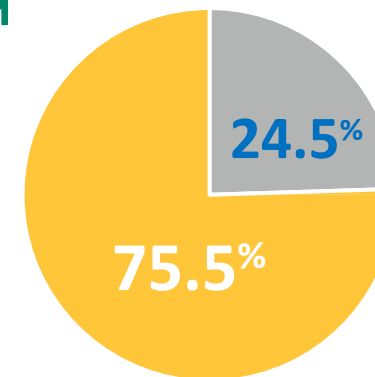
Группы плацебо и Бетмига® имеют сопоставимый % пациентов с нарушением когнитивной функции



Плацебо



До приёма Бетмиги



После приёма Бетмиги

- Пациенты без когнитивных нарушений
- Пациенты с когнитивными нарушениями (итоговый балл по шкале MoCA <26)

Безопасность Бетмиги была подтверждена у пожилых пациентов в возрасте ≥ 65 лет с ГМП: препарат не оказывает влияния на когнитивную функцию и является подходящим вариантом для лечения ГМП у пожилых пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями

Бетмига® (мирабегрон) не влияет на когнитивную функцию у пожилых пациентов: результаты 4 фазы рандомизированного, плацебо контролируемого исследования (PILLAR)^{1,2}

Дизайн исследования



Пациенты старше 65 лет с "мокрым" ГМП

(мокрый ГМП \geq 1 раза, эпизоды недержания мочи и эпизоды ургентности \geq 3 раз, среднее количество мочеиспусканий в сутки \geq 8 раз)



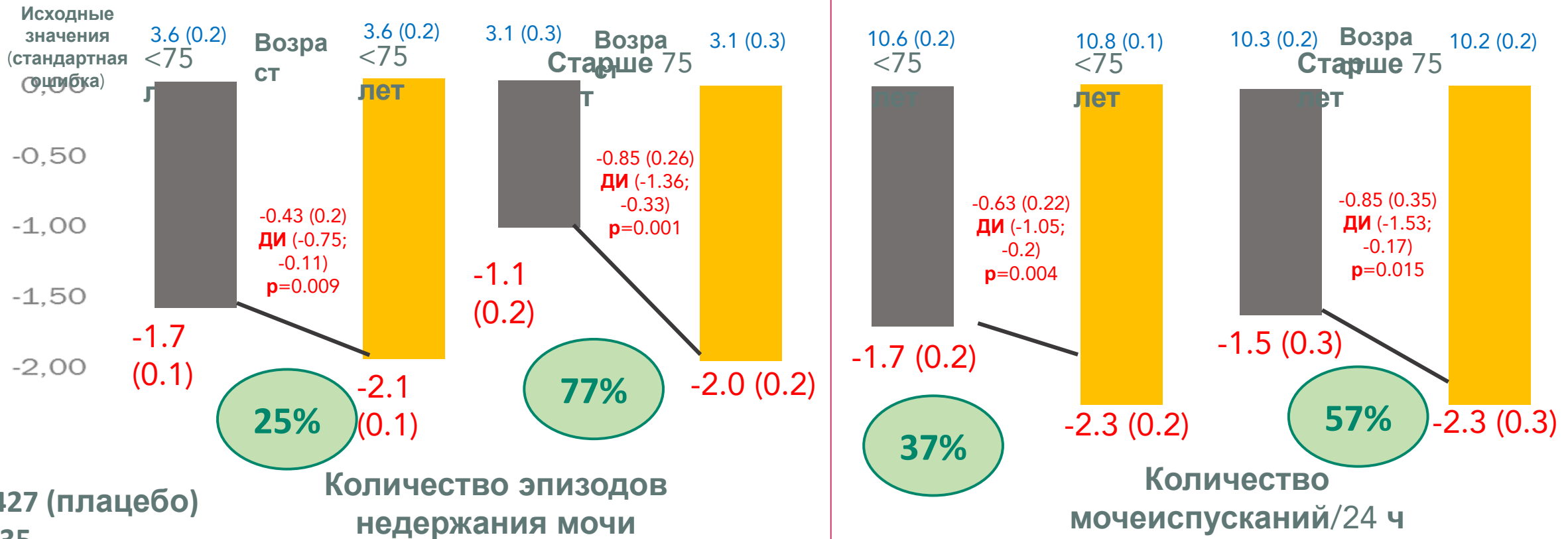
Длительность исследования: 12 недель

Рандомизация 1:1
Бетмига® vs плацебо

Эффективность Бетмиги у пациентов старше 65 лет^{1,2}

Результаты 4 фазы рандомизированного, плацебо контролируемого исследования (PILLAR)^{1,2}

Среднее изменение от исходного уровня



n = 427 (плацебо)
n = 435 (мирабегрон)

Мирабегрон

Плацеб

1. Wagg et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged > 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomized, placebo-controlled study (PILLAR). EUROPEAN UROLOGY 77 (2020) 211 – 22.

Безопасность Бетмиги: результаты 4 фазы рандомизированного, плацебо контролируемого исследования (PILLAR)¹

СИМПТОМЫ	Плацебо (n=442)	БЕТМИГА® 50 мг (n=219)
Инфекции мочевых путей	7.0%	4.1%
Головная боль	2.7%	3.7%
Диарея	1.4%	0.91%
Инфекция верхних дыхательных путей	2.3%	3.2%
Тошнота	1.4%	0.46%
Головокружение	1.6%	2.3%
Назофарингит	2.3%	0.91%

1. Wagg et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged > 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). EUROPEAN UROLOGY 77 (2020) 211 – 22.

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

БЕТМИГА

Регистрационный номер: ЛП-002851

Торговое наименование препарата: Бетмига

Международное непатентованное наименование (МНН): Мирабегрон

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка 25 мг содержит:

ядро - действующее вещество - 25,0 мг мирабегрона, вспомогательные вещества - макрогол 2 000 000 70,0 мг, макрогол 8 000 144,6 мг, гипролоза 7,5 мг, бутилгидрокситолуол 0,4 мг, магния стеарат 2,5 мг,

состав пленочной оболочки - опадрай 03F43159 (гипрометеллоза 2910 6 мПа·сек 69,536 %, макрогол 8000 13,024 %, краситель железа оксид желтый 14,440 %, краситель железа оксид красный 3,000 %) 7,5 мг.

Одна таблетка 50 мг содержит:

ядро - действующее вещество - 50,0 мг мирабегрона, вспомогательные вещества - макрогол 2 000 000 70,0 мг, макрогол 8 000 119,6 мг, гипролоза 7,5 мг, бутилгидрокситолуол 0,4 мг, магния стеарат 2,5 мг,

состав пленочной оболочки - опадрай 03F42192 (гипрометеллоза 2910 6 мПа·сек 69,536 %, макрогол 8000 13,024 %, краситель железа оксид желтый 17,440 %) 7,5 мг.

Описание

Таблетка 25 мг - овальная двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, коричневого цвета, имеющая гравировку "325" и графическое изображение логотипа компании «Астеллас» на одной стороне, ядро белого или почти белого цвета.

Таблетка 50 мг - овальная двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, желтого цвета, имеющая гравировку "355" и графическое изображение логотипа компании «Астеллас» на одной стороне, ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения урологических заболеваний

Код АТХ: G04BD12

Фармакологические свойства

Механизм действия:

Мирабегрон – мощный селективный агонист бета3-адренорецепторов. В исследованиях при воздействии мирабегрона продемонстрировано расслабление гладких мышц мочевого пузыря у крыс и в изолированном препарате человеческих тканей, а также увеличение концентраций пАМФ в тканях мочевого пузыря у крыс. Таким образом, мирабегрон улучшает резервную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции бета3-адренорецепторов, расположенных в его стенке.

В исследованиях продемонстрировали эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших M-холинэстеразы для лечения гиперрефлективного мочевого пузыря (ГМП), так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии M-холинэстеразами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение м-холинэстеразами из-за отсутствия эффекта.

Фармакодинамика

Уродинамика

В ходе 12-недельного исследования у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП) и инфравезикальной обструкцией (ИВО) продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость мирабегрона в дозах 50 и 100 мг один раз в сутки, а также отсутствие влияния мирабегрона на цистометрические показатели.

Влияние на интервал QT

В дозах 50 и 100 мг мирабегрон не оказывал влияния на скорректированный по частоте пульса интервал QT (величина QTcI), что зафиксировано при проведении анализа для группы по половому признаку и для всей группы пациентов.

Влияние повторного перорального приема мирабегрона в терапевтической дозе (50 мг один раз в сутки) и сверхтерапевтических дозах (100 и 200 мг один раз в сутки) на величину QTcI изучено в отдельном исследовании (исследовании TQT) (n = 164 здоровых добровольца мужчины и n = 153 здоровых добровольца женщины). Как у мужчин, так и у женщин, получавших мирабегрон в дозах 50 и 100 мг, верхний предел одностороннего 95% доверительного интервала для наибольшей согласованной во времени разницы с плацебо по величине QTcI в любой момент времени не превышал 10 мсек.

Влияние на частоту пульса и величину артериального давления у пациентов с ГМП

В ходе 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3 фазы у пациентов с ГМП (средний возраст 59 лет), получавших 50 мг мирабегрона один раз в сутки, отмечено увеличение исходных средних значений разницы с плацебо по частоте пульса (на 1 уд/мин) и систолического артериального давления/диастолического артериального давления

(САД/ДАД) (примерно на 1 мм рт ст или менее). Изменения частоты пульса и величины артериального давления на фоне лечения являются обратимыми и проходят после отмены препарата.

Влияние на внутриглазное давление (ВГД)

Через 56 дней после начала приема мирабегрона в дозе 100 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев не зафиксировано повышения ВГД. В исследовании I фазы (n = 310) проведен опросник влияния мирабегрона на величину ВГД с помощью ультразвуковой тонометрии по Гольдману: мирабегрон в дозе 100 мг не отличался от плацебо по величине эффекта в отношении средней величины наименьших исходных средних индивидуальных значений ВГД на 56 дней.

Фармакокинетика

Общие характеристики

Всасывание

После перорального приема мирабегрон всасывается в кровоток и достигает максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) в промежуток времени между тремя и четырьмя часами после приема. В исследовании выявлено повышение абсолютной биодоступности с 29% до 35% после повышения дозы с 25 до 50 мг. При этом среднее значение C_{max} и величина ППЖ возрастали более чем пропорционально дозе. Равновесные концентрации достигаются через 7 дней приема мирабегрона однократно в сутки. После многократного приема один раз в сутки концентрации мирабегрона в плазме крови в равновесном состоянии примерно в два раза превышают таковые после однократного приема препарата.

Влияние приема пищи на всасывание препарата

В ходе исследований 3 фазы продемонстрирована одинаковая эффективность и безопасность лечения при приеме мирабегрона во время и вне приема пищи. Таким образом, рекомендуемую дозу мирабегрона можно принимать как во время, так и вне приема пищи.

Распределение

Мирабегрон интенсивно распределяется в организме. Объем распределения в стабильных условиях (V_d) составляет, примерно, 1670 л. Мирабегрон связывается (примерно 71%) с белками в плазме крови, а также демонстрирует среднюю степень с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Мирабегрон распределяется до эритроцитов. Концентрации ^{14}C -мирабегрона в эритроцитах были в 2 раза выше, чем в плазме (как показали исследования *in vitro*).

Метаболизм

Существует много путей метаболизма мирабегрона в организме, в том числе, деалкилирование, окисление, (прямое) глюкуронирование и медленной гидролиз. После

однократного введения ¹⁴C-мирабегрола основным циркулирующим компонентом является мирабегрол. В плазме крови человека обнаружено два основных метаболита мирабегрола: оба являются глюкуроидами (метаболиты фазы II) и составляют, соответственно, 16% и 11% от общей концентрации препарата. Эти метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Несмотря на участие изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в окислительном пути метаболизма мирабегрола в условиях *in vitro*, в условиях *in vivo* роль этих изоферментов в общей элиминации невелика.

Выводы

Общий клиренс (Cl_{tot}) препарата из плазмы — примерно 57 л/час. Конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) — примерно 50 часов. Почечный клиренс (Cl_{renal}) — примерно 13 л/час, что соответствует почти 25% величине Cl_{tot} . Основные механизмы выведения почками — активная канальцевая секреция и клубочковая фильтрация. Количество выделенного с мочой неизмененного мирабегрола носит дозозависимый характер и варьирует от 6,0% после приема препарата в суточной дозе 25 мг до 12,2% после приема суточной дозы 100 мг. После приема 160 мг ¹⁴C-мирабегрола здоровыми добровольцами примерно 55% радиометки обнаружено в моче и 34% — в кале. Фракция неизмененного мирабегрола составила примерно 45% от всего метяного изотопа препарата в моче, что указывало на присутствие метаболитов. Большая часть метяного изотопа препарата в кале была представлена неизмененным мирабегролом.

Особенности фармакокинетики у отдельных клинических групп пациентов

Возраст

У пациентов пожилого возраста необходимости в коррекции дозы нет. В исследованиях значения C_{max} и ППК для мирабегрола и его метаболитов были сходными у пожилых (≥ 65 лет) и более молодых добровольцев (18-45 лет).

Пол

C_{max} и AUC примерно на 40-50 % выше у женщин по сравнению с мужчинами. Половые различия в C_{max} и AUC связывают с различиями в массе тела и биодоступности.

Раса

Коррекции дозы в зависимости от расы пациента не требуется. Раса не влияет на фармакокинетику препарата.

Пациенты с почечной недостаточностью

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (рСКФ, рассчитанная по формуле исследования MDRD = 60-89 мл/мин/1,73 м²) средние значения C_{max} и ППК после однократного приема 100 мг мирабегрола превышали таковые у добровольцев без нарушения функции почек на 6 и 31%, соответственно. У добровольцев с почечной недостаточностью

средней степени тяжести (pCKФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) средние значения Смах и ППК после приема 100 мг мирабегрона превышали таковые у добровольцев без нарушения функции почек на 23 и 66%, соответственно. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (pCKФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) средние значения Смах и ППК после приема 100 мг мирабегрона превышали таковые у добровольцев без нарушения функции почек на 92 и 118%, соответственно. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (pCKФ < 15 мл/мин/1,73 м² или пациенты, которым показан гемодиализ) исследований с мирабегроном не проводилось.

Пациенты с печеночной недостаточностью

После однократного приема мирабегрона в дозе 100 мг средние значения Смах и ППК у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) превышали таковые у добровольцев без нарушения функции печени на 9 и 19%, соответственно. После однократного приема мирабегрона в дозе 100 мг средние значения Смах и ППК у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) превышали таковые у добровольцев без нарушения функции печени на 175 и 65%, соответственно. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) исследований с мирабегроном не проводилось.

Показания к применению

Симптоматическое лечение недержания мочи, учащенного мочеиспускания и/или urgentных позывов к мочеиспусканию, которые присутствуют у взрослых пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.
- Возраст менее 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Терминальная стадия почечной недостаточности (pCKФ < 15 мл/мин/1,73 м² или пациенты, которым показано проведение гемодиализа).
- Тяжелая стадия почечной недостаточности (pCKФ 15 - 29 мл/мин/1,73 м²) при одновременном применении сильных ингибиторов кофериента СУР3А.
- Тяжелая стадия печеночной недостаточности (Класс С по шкале Чайлда-Пью).
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как систолическое давление ≥ 180 мм рт ст и/или диастолическое давление ≥ 110 мм рт ст.

- Умеренная стадия почечной недостаточности (Класс В по шкале Чайлд-Пью) при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента CYP3A.

С осторожностью

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение препарата Бетамета не изучалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или необходимость в гемодиализе), в связи с чем данный препарат не рекомендуется к применению у данной популяции пациентов. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ограничены (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²); на основании результатов фармакокинетического исследования в данной популяции рекомендовано снижение дозы до 25 мг. Лекарственный препарат Бетамета не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²), одновременно применяющих мощные ингибиторы CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Бетамета не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), в связи с чем он не рекомендуется к применению у данной популяции пациентов. Лекарственный препарат Бетамета не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), одновременно применяющих мощные ингибиторы CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с артериальной гипертензией

Мирабегрон способен повышать артериальное давление. Артериальное давление следует измерять перед началом и периодически во время лечения мирабегроном, особенно у пациентов с артериальной гипертензией.

Данные относительно применения препарата Бетамета у пациентов с артериальной гипертензией 2 стадии (систолическое артериальное давление \geq 160 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление \geq 100 мм рт.ст.) ограничены.

Пациенты с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT

Мирабегрон в терапевтических дозах не продемонстрировал клинически значимого удлинения интервала QT в рамках проведенных исследований. Однако поскольку пациенты, применяющие препараты, которые могут провоцировать удлинение интервала QT, не принимали участие в указанных исследованиях с применением мирабегрона, то и влияние на такие категории пациентов не известно. Этим категориям пациентов необходимо применять мирабегрон с осторожностью.

Пациенты с инфравентрикулярной обструкцией и пациенты, принимающие м-холинэстеразы для лечения ГМП

Во время пострегистрационного наблюдения применения марабегрона у пациентов с инфравентрикулярной обструкцией (ИВО) и у пациентов, принимающих м-холинэстеразы для лечения ГМП, были отмечены случаи задержки мочи. Контролируемое клиническое исследование безопасности у пациентов с ИВО не обнаружило увеличения случаев задержки мочи у пациентов, получивших препарат Бетанга, тем не менее, применение препарата Бетанга должно осуществляться с осторожностью для пациентов с клинически значимой ИВО.

Препарат Бетанга также должен применяться с осторожностью пациентами, уже принимающими м-холинэстеразы для лечения ГМП.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Количество данных о применении марабегрона у беременных женщин ограничено. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность марабегрона. Препарат Бетанга противопоказан для применения во время беременности. Не рекомендуется применять препарат Бетанга женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом и не использующим средства контрацепции.

Период грудного вскармливания

У грызунов марабегрон выделяется с грудным молоком, следовательно, у человека также существует риск попадания препарата в грудное молоко. Исследования по изучению влияния марабегрона на продукцию грудного молока, выделение марабегрона с грудным молоком и воздействия на ребенка отсутствуют. Препарат Бетанга противопоказан для применения в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Взрослые (≥18 лет), в т.ч. пожилые

По 50 мг один раз в сутки внутрь, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. Таблетка должна быть принята целиком, ее нельзя разжевывать, так как это может повлиять на пролонгированное высвобождение активного вещества.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

В следующей таблице приведены рекомендуемые ежедневные дозы для пациентов, страдающих почечной или печеночной недостаточностью, при наличии или отсутствии ингибиторов ангиотензиновой конвертазы СУРА.

		Сильные ингибиторы изофермента CYP3A	
		Без ингибитора	С ингибитором
Почечная недостаточность ⁽¹⁾	легкая степень	30 мг	25 мг
	средняя степень	30 мг	25 мг
	тяжелая степень	25 мг	Не рекомендуется
Почечная недостаточность ⁽²⁾	легкая степень	30 мг	25 мг
	средняя степень	25 мг	Не рекомендуется

1. Легкая степень: рСКФ 60 – 89 мл/мин/1,73 м²; средняя степень тяжести: рСКФ 30 – 59 мл/мин/1,73 м²; тяжелая степень: рСКФ 15 – 29 мл/мин/1,73 м²

2. Легкая степень: Класс А по шкале Чайлд-Пью; средняя степень тяжести: Класс В по шкале Чайлд-Пью

Передозировка

При однократном внутривенном введении здоровым добровольцам использовались дозы вплоть до 400 мг. При использовании такого уровня доз зафиксированы нежелательные явления в виде учащенного сердцебиения (у 1 из 6 добровольцев) и увеличения частоты пульса более 100 уд/мин (у 3 из 6 добровольцев). При многократном (в течение 10 дней) применении препарата в суточных дозах до 300 мг у здоровых добровольцев зафиксировано увеличение частоты пульса и повышение систолического артериального давления.

При передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходим контроль частоты пульса, артериального давления и ЭКГ.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями, зафиксированными в ходе 12-недельных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований 3 фазы у пациентов, получавших марабегрон в дозе 50 мг, являются тахикардия и инфекции мочевых путей. У пациентов, получавших марабегрон в дозе 50 мг, частота тахикардии достигала 1,2%. У 0,1% пациентов, получавших марабегрон в дозе 50 мг, развитие тахикардии послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании. У пациентов, получавших марабегрон в дозе 50 мг, частота развития инфекций мочевых путей достигала 2,9%. Развитие инфекций мочевых путей не послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании ни у одного из пациентов, получавших марабегрон в дозе 50 мг. Серьезные нежелательные реакции включали в себя фибрилляцию предсердий (0,2%).

В ходе долгосрочного (1 год) исследования с активным контролем (препарат контроля – м-холинэстераза) были зафиксированы побочные реакции, сходные по виду и частоте с

реакциях, зафиксированных во время 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3 фазы.

Таблица с данными о побочных реакциях

В следующей таблице представлены побочные реакции, зарегистрированные во время лечения ипробатроном в рамках трех 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3 фазы.

Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\leq 1/10$); часто ($\leq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\leq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\leq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), неизвестно (не может быть оценено на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы реакции перечислены по мере снижения степени серьезности.

Системы органов	Часто ($\leq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\leq 1/1000 - < 1/100$)	Редко ($\leq 1/10000 - < 1/1000$)	Очень редко ($\leq 1/10000$)	Неизвестно
Инфекции и инвазии	Инфекции мочевыводящих путей	Вагинальная инфекция Цистит			
Нарушения со стороны органа зрения			Отек век		
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Тахикардия	Опухание сердечных предсердий Фибрилляция предсердий			
Нарушения сознания					Бессонница* Спутанное сознание*
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение* Головная боль*				
Нарушения со стороны сосудов				Гипертензивский криз*	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота* Запор* Диарея*	Диспепсия Гастрит	Отек губ		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Задержка мочи*		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Крапивница Сыпь Мокучевая сыпь Ппуленика сыпь Зуд	Лейкоцитокластический васкулит Пурпура Ангioneвротический отек*		
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Припухание суставов			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы		Вульвовагинальный зуд			
Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях		Повышение артериального давления Повышение активности			

		глутаминам- трансферазы Повышение активности аспартатами- ноксиферразы Повышение активности аланинаминок- сиферразы			
--	--	--	--	--	--

* - Обнаружено во время пострегистрационного применения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные исследований in vitro

Мирабегрон является умеренным и зависящим от времени ингибитором изофермента CYP2D6 и слабым ингибитором изофермента CYP3A. В высоких концентрациях мирабегрон ингибировал транспорт лекарственных препаратов, осуществляемый за счет Р-гликопротеина.

Данные исследований in vivo

Полиморфизм изофермента CYP2D6

Генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 оказывает минимальное влияние на среднюю концентрацию мирабегрона в плазме крови. Хотя взаимодействие мирабегрона с ингибиторами изофермента CYP2D6 не изучено, теоретически его не ожидается. У пациентов, принимающих ингибиторы изофермента CYP2D6, а также у пациентов с замедленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2D6 необходимости в коррекции дозы мирабегрона нет.

Мемлекластерными взаимодействиями

Большинство мемлекластерных взаимодействий было изучено при использовании 100 мг мирабегрона в форме таблеток с контролируемым высвобождением (ОКАС). В исследованиях взаимодействий мирабегрона с метопрололом и метформинном использовали мирабегрон с немедленным высвобождением в дозе 160 мг.

Клинически значимое взаимодействие между мирабегроном и лекарственными средствами, которые ингибируют, активируют или являются субстратом одного из изоферментов CYP или переносчиков, не ожидается, за исключением ингибирующего влияния мирабегрона на метаболизм субстратов изофермента CYP2D6.

Влияние на ингибиторы ферментов

Концентрация мирабегрона (площадь под кривой «концентрация-время» - ППК) увеличилась в 1,8 раза под влиянием сильного ингибитора изоферментов CYP3A/P-gp кетоконазола у здоровых добровольцев. Коррекции дозы мирабегрона не требуется при совместном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A или P-gp. Однако у пациентов, страдающих легкой или умеренной почечной недостаточностью (рСКФ 30 – 89 мл/мин/1,73 м²) или легкой печеночной

недостаточностью (Класс А по шкале Чайлд-Пью), принимающих также сильные ингибиторы изоферментов CYP3A, как итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин, рекомендуемая ежедневная доза мирабегрона составляет 25 мг независимо от приема пищи.

Влияние на индукторы ферментов

Вещества, индуцирующие изоферменты CYP3A или P-gp, снижают концентрацию мирабегрона в плазме. Корректировки дозы не требуется при приеме мирабегрона вместе с терапевтическими дозами рифампицина или других индукторов изоферментов CYP3A или P-gp.

Влияние мирабегрона на препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2D6

У здоровых добровольцев мирабегрон умеренно ингибирует изофермент CYP2D6, активность которого восстанавливается через 15 дней после прекращения приема мирабегрона. Ежедневный прием мирабегрона привел к увеличению C_{max} на 90% и ППК на 229% для одной дозы метопролола. Ежедневный прием мирабегрона привел к увеличению C_{max} на 79% и ППК на 241% для одной дозы денспрамиды.

Следует с осторожностью назначать мирабегрон в сочетании с препаратами, обладающими узким терапевтическим индексом, и препаратами, которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP2D6, например, тiorидином, препаратами для лечения эпилепсии Тип 1С (например, фелемид, пропранолол) и трициклическими антидепрессантами (например, имипрамин, дезипрамин). Мирабегрон также следует принимать с осторожностью при совместном приеме с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6 и доза которых подлежит индивидуальному определению.

Влияние мирабегрона на препараты, транспортируемые белком-переносчиком (P-gp)

Мирабегрон является слабым ингибитором белка P-gp. Мирабегрон способствовал увеличению C_{max} и ППК на 29% и 27% соответственно при приеме с дигоксином здоровыми добровольцами. Для пациентов, которые начинают принимать мирабегрон и дигоксин одновременно, дигоксин подлежит приему в наименьшей дозе. При этом необходим мониторинг концентраций дигоксина в плазме крови и подбор дальнейшей эффективной дозы дигоксина по результатам контрольных анализов. Потенциал ингибирования белка P-gp мирабегроном следует принимать во внимание при назначении мирабегрона совместно с препаратами, транспортируемыми белками P-gp, например, добитатроном.

Другие формы взаимодействия

Клинически значимых взаимодействий при совместном приеме мирабегрона с солифеназином, тамсулозином, вазферилом, метформинном или комбинированными оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел, выявлено не было. Корректировки дозы не требуется.

Усиление влияния мидрабегрона при совместном приеме с другими препаратами выражается в увеличении частоты пульса.

Особые указания

Пациенты с артериальной гипертензией

Препарат Бетаксиг может повышать артериальное давление.

Рекомендуется измерять артериальное давление до начала лечения и периодически во время лечения Бетаксиг, особенно у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Поскольку исследования с препаратом Бетаксиг у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт ст и/или диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт ст), не проводилось, поэтому препарат не рекомендуется к применению у этой категории пациентов.

Известны только ограниченные данные относительно применения препарата Бетаксиг у пациентов, страдающих гипертензией 2 стадии (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт ст и/или диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт ст).

Фертильность

В исследованиях на животных влияние мидрабегрона на фертильность в нелетальных дозах не изучено. Не установлено, влияет ли мидрабегрон на фертильность у человека.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами
Препарат Бетаксиг не оказывает клинически значимого влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

➤ **Форма выпуска**

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг.

По 10 таблеток в блистере из алюминиевой пленки и алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по решению.

Владелец регистрационного удостоверения

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.»

Силверсбург 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

Производитель

«Авара Фармасьютикал Текнолоджис Инк.»

3300 Маршалл Авеню, Норман, Оклахома (ОК), 73072, США

Выпускающий контроль качества

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.»

Хогемат, 2, 7942 JG Мешап, Нидерланды

Претензии потребителей принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды, в г.

Москва по адресу:

109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, 16.

Тел.: +7 (495) 737-07-55

Факс: +7 (495) 737-07-67

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ВЕЗИКАР

Регистрационный номер: ЛС-000687

Торговое наименование: ВЕЗИКАР

Международное непатентованное наименование (МНН): Солифеназин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка 5 мг содержит:

состав ядра таблетки: солифеназин сульфат – 5,0 мг, лактоза моногидрат – 107,5 мг, крахмал кукурузный – 30,0 мг, гипромеллоза 3 мПа·с – 6,0 мг, магния стеарат – 1,5 мг, вода очищенная* – 54,0 мг.

состав пленочного покрытия таблетки: опадрай желтый 03F12967 – 4,0 мг (гипромеллоза 6 мПа·с – 61,83 %, тальк – 18,54 %, макрогол 8000 – 11,6 %, титана диоксид – 7,88 %, железный оксид желтый – 0,15 %), вода очищенная* – 36,0 мг.

Каждая таблетка 10 мг содержит:

состав ядра таблетки: солифеназин сульфат – 10,0 мг, лактоза моногидрат – 102,5 мг, крахмал кукурузный – 30,0 мг, гипромеллоза 3 мПа·с – 6,0 мг, магния стеарат – 1,5 мг, вода очищенная* – 54,0 мг.

состав пленочного покрытия таблетки: опадрай розовый 03F14895 – 4,0 мг (гипромеллоза 6 мПа·с – 62,0 %, тальк – 18,59 %, макрогол 8000 – 11,63 %, титана диоксид – 7,75 %, железный оксид красный – 0,03 %), вода очищенная* – 36,0 мг.

* - вода удаляется в процессе производства.

Описание

Везикар 5 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, имеющие маркировку "150" и логотип компании на одной стороне.

Везикар 10 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, имеющие маркировку "151" и логотип компании на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения частого мочеиспускания и подергания мочи, спазмолитическое средство.

Код АТХ: G04B D08

Фармакологические свойства

Механизм действия

Солифеназин – это специфический конкурентный антагонист мускариновых рецепторов. Мочевой пузырь расслабляется парасимпатическими конкурентными нервными. Аналитический воздействует на мускариновые рецепторы (преимущественно M₃) и вызывает сокращение детрузора.

Фармакологические исследования, проводившиеся *in vitro* и *in vivo*, показали, что солифеназин является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов подтипа M₃. Также было установлено, что солифеназин имеет низкое или отсутствие средств к различным другим рецепторам и ионным каналам.

✦ фармакодинамика

Эффективность препарата Везикар в дозах 5 мг и 10 мг, изученная в нескольких двойных слепых, рандомизированных, контролируемых клинических испытаниях на мужчинах и женщинах с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже в течение первой недели лечения и стабилизировалась на протяжении последующих 12 недель лечения. Долгосрочное открытое клиническое исследование показало, что эффективность сохраняется, как минимум, на протяжении 12 месяцев. Через 12 недель примерно 50% пациентов, страдавших от недержания мочи до лечения, перестали испытывать недержание мочи, и 35% пациентов достигли урежения частоты мочеиспусканий меньше 8 в день. Лечение симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) приводило к значимым улучшениям показателей качества жизни. Максимальный эффект Везикара может быть достигнут через 4 недели.

✦ фармакокинетика

Общие характеристики

Абсорбция: Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 3-8 часов. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) не зависит от дозы. C_{max} и площадь под кривой (AUC) зависимости концентрации от времени увеличиваются пропорционально повышению дозы от 5 до 40 мг. Абсолютная биодоступность - 90%. Прием пищи не влияет на C_{max} и AUC солифеназина.

Распределение: Объем распределения солифеназина после внутривенного введения составляет примерно 600 л. Солифеназин в значительной степени (около 98%) связан с протеинами плазмы, преимущественно с α_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм: Солифеназин активно метаболизируется печенью, преимущественно изоферментом CYP3A4. Однако существуют альтернативные метаболические пути, посредством которых может осуществляться метаболизм солифеназина. Системный клиренс солифеназина составляет около 9,5 л/час, а конечный период полувыведения равен 45-68 часам. После приема препарата внутрь в плазме помимо солифеназина были идентифицированы следующие метаболиты: один фармакологически активный (4R-гидрокси-солифеназин) и три неактивных (N-глюкуроид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифеназина).

Выведение: После однократного введения 10 мг ¹⁴C-меточного солифеназина спустя 26 дней около 70% радиоактивности было обнаружено в моче и 23% в фекалиях. В моче примерно 11% радиоактивности обнаружено в виде неизмененного активного вещества, около 18% в виде N-оксидного метаболита, 9% в виде 4R-гидрокси-N-оксидного метаболита и 8% в виде 4R-гидрокси метаболита (активный метаболит).

Фармакокинетика солифеназина линейна в терапевтическом диапазоне доз.

Особенности фармакокинетика у отдельных категорий пациентов

Возраст: Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста больных. Исследования показали, что экспозиция солифеназина (5 и 10 мг), выраженная в виде AUC, была сходной у здоровых пожилых пациентов (от 65 до 80 лет) и у здоровых молодых пациентов (< 55 лет). Средняя скорость абсорбции, выраженная в виде t_{max} , была несколько ниже, а конечный период полувыведения примерно на 20% длиннее у пожилых людей. Эти незначительные различия не являются клинически значимыми.

Фармакокинетика солифеназина не определялась у детей и подростков.

Пол: Фармакокинетика солифеназина 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/мин) экспозиция солифенацина значительно выше - увеличение C_{max} составляет около 30%, AUC – более 100% и $t_{1/2}$ – более 60%. Отмечена статистически значимая взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина. Фармакокинетика у пациентов, подвергнувшихся гемодиализу, не изучалась.

Печеночная недостаточность: У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (стадия В по классификации Чайлд-Пью) величина C_{max} не меняется, AUC увеличивается на 60%, $t_{1/2}$ увеличивается вдвое. Фармакокинетика у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не определялась.

Показания к применению

Симптоматическое лечение задержки мочи, учащенного мочеиспускания и urgentных позывов к мочеиспусканию у пациентов с синдромом гиперреактивного мочевого пузыря.

Противопоказания

- задержка мочеиспускания.
- тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон).
- миастения гравис.
- закрытоугольная глаукома.
- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.
- проведение гемодиализа.
- тяжелая печеночная недостаточность.
- тяжелая почечная недостаточность или почечная недостаточность средней степени тяжести при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Прежде чем начать лечение Везикаром, следует установить, нет ли других причин нарушения мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевание почек). Если выявлена инфекция мочевыводящих путей, следует начать соответствующее антибактериальное лечение.

Везикар следует с осторожностью назначать пациентам:

- с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, ведущей к риску развития задержки мочи.
- с желудочно-кишечными заболеваниями с обструкцией.
- с риском поперечной моторики желудочно-кишечного тракта.
- с тяжелой почечной (клиренс креатинина ≤ 30 мл в минуту) и умеренной печеночной недостаточностью (стадия В по классификации Чайлд-Пью); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг.
- одновременно принимающими сильный ингибитор изофермента CYP3A4, например, кетоконазол.
- с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальным рефлюксом и пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты (например, бифосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит.
- с вегетативной нейропатией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Нет клинических данных о женщинах, которые забеременели во время приема солифенацила. Исследования на животных не выявили прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды. Следует соблюдать осторожность при назначении данного препарата беременным женщинам, только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Нет данных об экскреции солифенацила в грудное молоко. У мышей солифенацил и/или его метаболиты экскретировались в грудное молоко и вызвали дозозависимое нарушение развития у новорожденных мышей. Применение Везикара не рекомендуется в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Взрослые, включая пожилых

По 5 мг один раз в день внутрь, целиком, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в день.

Дети

Безопасность и эффективность Везикара у детей не изучена. Поэтому, не следует использовать Везикар у детей.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы у пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл/мин). Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина \leq 30 мл/мин) солифенацил должен назначаться с осторожностью и не следует назначать более 5 мг в сутки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы у пациентов со слабой печеночной недостаточностью. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (стадия В по классификации Чайлд-Пью) солифенацил должен назначаться с осторожностью и не следует назначать более 5 мг в сутки.

Пациенты, получающие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Максимальная доза Везикара должна быть ограничена 5 мг, когда применяется совместно с ингибитором или термостатической дозой другого ингибитора изофермента CYP3A4 (итонавар, нелфинавир, атракимола).

Побочное действие

Везикар может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием солифенацила, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота этих нежелательных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект Везикара – сухость во рту. Она наблюдалась у 11% пациентов, получавших дозу 5 мг в день, у 22% пациентов, получавших дозу 10 мг в день, и у 4%, получавших плацебо. Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прерыванию лечения. В целом приемственность лечению (комплаенс) была очень высока. Около 90% пациентов, получавших Везикар, полностью завершили курс 12-недельного лечения.

В таблице ниже приводятся остальные побочные эффекты, зарегистрированные в клинических исследованиях Везикара:

	Очень частые ($\geq 1/10$)	Частые ($>1/100$, <1/10)	Нечастые ($>1/1000$, <1/100)	Редкие ($>1/10000$, <1/1000)	Очень редкие ($<1/10000$)	Неизвестно (частота не может быть установлена из эпидемиологических данных)
Нарушения со стороны						антиадреналиновые реакции*

иммунной системы						
Нарушения со стороны обмена веществ и питания						снижение аппетита*, гиперкальциемия
Нарушения психики					галлюцинации*, спутанность сознания*	делирий*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	сухость во рту	запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сухость глотки	палестовидная непроходимость, запоры, рвота*		искус*, дискомфорт в области живота*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						нарушения работы печени*, изменение показателей функциональных печеночных тестов*
Инфекционные и паразитарные заболевания			инфекция мочевыводящих путей, цистит			
Нарушения со стороны нервной системы			сонливость, дисгезия (нарушение вкуса)	головокружение*, Головная боль*		
Нарушения со стороны органа зрения		мечетость зрения (нарушение аккомодации)	сухость глаз			глаукома*
Нарушения со стороны сердца						желудочковая тахикардия по типу «паруз»*, удлинение интервала QT (ЭКГ)*, фибрилляция предсердий*, тахикардия*, ощущение сердцебиения*
Нарушения общего состояния			усталость, периферические отеки			

Нарушения дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			сухость полости носа			дисфония*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			сухость кожи	сыпь*, зуд*	мультиформная эритема*, крапивница*, ангионевротической отек*	экфолиативный дерматит*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани						мышечная слабость*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			затруднение мочеиспускания	задержка мочи		почечная недостаточность*

*наблюдалось в пост-маркетинговом периоде

Сообщения о нежелательных явлениях

Сообщения о предполагаемых нежелательных явлениях после авторизации препарата на рынке очень важны, поскольку компания проводит непрерывный мониторинг соотношения риск/польза.

Передозировка

Передозировка солифеназином потенциально может привести к тяжелым антихолинэргическим эффектам. Самая высокая доза солифеназила, которая случайно была дана одному пациенту - 280 мг в течение 5 часов. Эта доза привела к изменению психического состояния пациента, но не потребовала госпитализации. В случаях передозировки следует активировать уголь, промывание желудка эффективно в течение часа, но не следует вызывать рвоту. Как и в случаях передозировки других антихолинэргических средств, симптомам следует лечить следующим образом:

- при тяжелых антихолинэргических эффектах центрального действия (галлюцинации, выраженной возбужденности) – фенотиазиды или карбахол;
- при судорогах или выраженной возбужденности – бензодиазепины;
- при дыхательной недостаточности – искусственное дыхание;
- при тахикардии – бета-блокаторы;
- при острой задержке мочи – катетеризация;
- при миопии – закапывать в глаза пилокарпин и/или поместить больного в темное помещение.

Как и в случае передозировки других антихолинэргических препаратов, особое внимание следует уделять пациентам с установленным риском удлинения интервала QT (т. е. при гипокальциемии, брадикардии и при одновременном приеме препаратов, вызывающих удлинение интервала QT) и

пациентам с ранее выявленными сердечными заболеваниями (ишемия миокарда, аритмии, застойная сердечная недостаточность).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакологическое взаимодействие

Сопутствующее лечение лекарственными средствами с антикоагулянтными свойствами может привести к более выраженным терапевтическим и нежелательным эффектам. После прекращения приема солифенацила следует сделать примерно недельный перерыв, прежде чем начинать лечение другим антикоагулянтным препаратом. Терапевтический эффект может быть снижен при одновременном приеме агонистов холинэргических рецепторов.

Солифенацил может снизить эффект лекарственных препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта, например - метоклопрамида и цизаприда.

Фармакокинетическое взаимодействие

Исследования *in vitro* показали, что в терапевтических концентрациях солифенацил не ингибирует изоферменты CYP1A 1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4, выделенные из микросом печени человека. Поэтому маловероятно, что солифенацил изменит клиренс лекарств, метаболизируемых этими CYP-ферментами.

Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику солифенацила

Солифенацил метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременное введение кетоконазола (200 мг в день), сильного ингибитора изофермента CYP3A4, вызвало двукратное увеличение AUC зависимости концентрации от времени солифенацила, а в дозе 400 мг/день - трехкратное увеличение. Поэтому максимальная доза Везикра не должна превышать 5 мг, если больной одновременно принимает кетоконазол или терапевтические дозы других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (также, как ритонавир, нелфинавир, атраквомазол). Одновременное лечение солифенацилом и сильным ингибитором изофермента CYP3A4 противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или с умеренной печеночной недостаточностью.

Не изучались явления индукции ферментов на фармакокинетику солифенацила и его метаболитов, а так же влияние высокоаффинных субстратов изофермента CYP3A4 на действие солифенацила. Поскольку солифенацил метаболизируется изоферментом CYP3A4, возможны фармакокинетические взаимодействия с другими субстратами изофермента CYP3A4 с более высоким уровнем (верапамил, дилтиазем) и с индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Влияние солифенацила на фармакокинетику других лекарственных средств

Пероральные контрацептивы: Не выявлено фармакокинетического взаимодействия солифенацила и комбинированных пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол / левоноргестрел).

Варфарин: Прием Везикра не вызвал изменений фармакокинетики R-варфарина или S-варфарина или их влияния на протромбиновое время.

Дигоксин: Прием Везикра не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина.

Особые указания

У пациентов с такими факторами риска, как существующее удлинение интервала QT и гипокалиемия, наблюдалась удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия по типу «спираль».

Эффективность и безопасность не изучались у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Было доложено о нескольких случаях низковолекулотического отека с обструкцией дыхательных путей у пациентов, принимающих солифенацил. Поэтому, при возникновении низковолекулотического отека, должен быть прекращен прием солифенацила и приняты соответствующие меры.

Было доложено о нескольких случаях анафилактических реакций у пациентов, принимающих солифеназин. Поэтому, при возникновении анафилактической реакции, должна быть прекращена прием солифеназина и приняты соответствующие меры.

Внимание на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Солифеназин, подобно другим антихолинэргическим препаратам, может вызывать нечеткость зрительного восприятия, а также (редко) сонливость и чувство усталости, что может отрицательно сказаться на способности управлять автомобилем и работать с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг.
По 10 таблеток в блистере из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги.
По 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Срок годности

3 года.
Препарат не следует применять после срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.»
Синтхувег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

Производитель

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.»
Хогевелд 2, 7942 JG Мешел, Нидерланды

Выпускающий контроль качества

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» в инструкцию по применению, вкладываемую в упаковку, выносится информация в следующей редакции:

Производитель

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды

Упаковщик и выпускающий контроль качества

АО «ОРТАТ»
157092, Россия, Костромская обл., Суслинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново,
Тел./факс +7 (4942) 650-806

Претензии по качеству принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москве по адресу:

109147 Москва, Марксистская ул., д.16,

«Мосаларко Плаза-1» бизнес-центр, этаж 3.
Телефон: +7 (495) 737-07-55; 737-07-56;
Факс: +7 (495) 737-07-67