# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Весификс 5 mg филмирани таблетки

Vesifix 5 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg солифенацин сукцинат *(solifenacin succinate},* съответстващ на 3,8 mg солифенацин *(solifenacin).*

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа също 101,5 mg лактоза, безводна.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светло-жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, гравирани с цифрата "5" от едната страна.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Симптоматично лечение на urge инконтиненция (оплакване за неволно изпускане на урина заедно с или веднага след усещането за неотложност) и/или увеличена честота на уриниране и неудържими позиви за уриниране, срещащи се при пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни, включително в старческа възраст*

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

*Педиатртна популация*

Безопасността и ефикасността на Весификс при деца още не са установени. Поради това, Весификс не трябва да се използва при деца.

*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) дневната доза трябва 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 (вж. точка 5.2).

*Мощни инхибитори на цитохром Р450 ЗА4*

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

### Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките се приемат цели, с течност, независимо дали със или без храна.

## 4.3. Противопоказания

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

* Пациенти, свръхчувствителни към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
* 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 CYP3 А4, напр. кетоконазол (вж. точка 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да започне лечението с Весификс 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.

Весификс 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) и дозата за тези пациенти не трябва да надвишава 5 mg (вж. точки 4.2 и 5.2);
* умерена чернодробна недостатъчност (точки по Child-Pugh 7 до 9) и дозата за тези пациенти не трябва да надвишава 5 mg (вж. точки 4.2 и 5.2);
* едновременна употреба на мощен CYP3A4 инхибитор, напр, кетоконазол (вж. точки 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;
* вегитативна невропатия.

Наблюдавани са удължаване на QT и Torsade de Pointes при пациенти с рискови фактори като вече наличен синдром на удължен QT и хипокалиемия.

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

Весификс съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, галактозна непоносимост, Laap лактозен дефицит или глюкозо - галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този продукт.

За някои пациенти на солифенацин сукцинат е съобщен ангиоедем с обструкция на дихателните пътища.

Солифенацин сукцинат трябва да се спре, ако настъпи ангиоедем и да се назначи подходящо лечение.

При някои пациенти на лечение със солифенацин сукцинат са докладвани анафилактични реакции. При пациенти, които проявят анафилактични реакции, лечението със солифенацин сукцинат трябва да се спре и да се назначи подходящо лечение и/или мерки.

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

## 4.5. Взаимодействие 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 Весификс 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 CYP1A1/2,2C9, 2C19,2D6 или ЗА4, получени от човешки чернодробни микрозоми. Затова не се очаква солифенацин да променя клирънса на лекарствените продукти, метаболизирани от тези CYP ензими.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на солифенацин

Солифенацин се метаболизира от СУРЗ А4. Едновременният прием на кетоконазол (200 mg дневно), мощен инхибитор на СУРЗА4, предизвиква двукратно увеличение на AUC на солифенацин, а кетоконазол в дневна доза 400 mg предизвиква трикратно увеличение на AUC на солифенацин. Затова максималната доза на Весификс трябва да се ограничи до 5 mg, когато се използва едновременно с кетоконазол или с терапевтични дози от други мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. ритонавнр, нелфинавир, интраконазол) (вж. точка 4.2).

Едновременното лечение със солифенацин и мощен инхибитор на СУРЗА4 е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или умерена чернодробна недостатъчност. Ефектите на ензимна индукция върху фармакокинетиката на солифенацин и метаболитите му не е изследвана така добре, както ефектът на субстратите с по-висок афинитет на СУРЗА4 върху експозицията на солифенацин. Тъй като солифенацин се метаболизира от СУРЗ А4, са възможни фармакокинетични взаимодействия с други субстрати на СУРЗА4 с по-висок афинитет (напр, верапамил, дилтиазем) и индукгори на СУРЗ А4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Ефект на солифенацин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

*Перорални контрацептиви*

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

*Варфарин*

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

*Дигоксин*

Приемът на Весификс не оказва влияние върху фармакокинетиката на дигоксин

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

За солифенацин няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност. Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху фертилитета, ембрионалното/феталното развитие и върху раждането (вж. точка 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 Весификс 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 антихолинергичнн средства, може да предизвика замъглено зрение и по-рядко сънливост и умора (вж. точка 4.8), ефектите върху способността за шофиране и работа с машини могат да бъдат отрицателни.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Поради фармакологичния ефект на солифенацин, Весификс може да предизвика (общо) леки или умерени по тежест антихолинергичнн нежелани лекарствени реакции.Честотата на антихолинергичните нежелани реакции е свързана с дозата.

Най-често съобщаваната нежелана реакция на Весификс е 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.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Системо- органен клас** | **Много чести****(≥1/10)** | **Чести****(≥1/100 до <1/10)** | **Нечести (≥1/1000 до****<1/100)** | **Редки (≥1/10 000 до <1/1000)** | **Много редки (<1/10 000)** | **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** |
| **Инфекции *и* инфестации** |  |  | Инфекции на пикочните пътища |  |  |  |
| **Нарушения на имунната система** |  |  |  |  |  | Анафилактич ни реакции |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** |  |  |  |  |  | Понижен апетит Хиперкалием |
| **Психични нарушения** |  |  |  |  | ХалюцинацииСъстояние на обърканост | Делириум |
| **Нарушения на нервната система** |  |  | СомнолентнOCT Дисгезия | Замаяност Главоболие |  |  |
| **Нарушения на очите** |  | Замъглено зрение | Сухота в очите |  |  | Глаукома |
| **Сърдечни нарушения** |  |  |  |  |  | Torsade de Pointes Удължаване на QT в електрокарди ограмата Предсърдно мъждене Палпитации Тахикардия |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** |  |  | Сухота в носа |  |  |  |
| **Стомашно- чревни нарушения** | Сухота в устата | Запек Гадене Диспепсия Болка в корема | Гастро- езофагиална рефлуксна болест Сухота в гърлото | Запушване на дебелото черво Фекално задръстване Повръщане |  | Илеус Абдоминален дискомфорт |
| **Хепатобилиарп и нарушения** |  |  |  |  |  | Чернодробно нарушение Отклонения в изследвания за чернодробна функция |
| **Нарушения на кожата и****подкожната тъкан** |  |  | Сухота на кожата | Сърбеж Обрив | Еритема мултиформе Уртикария Ангиоедем | Ексфолиатив ен дерматиг |
| **Нарушения на мускулно- скелетната система и съединнтелнат а тъкан** |  |  |  |  |  | Мускулна слабост |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** |  |  | Затруднено уриниране | Ретенция на урина |  | Бъбречно увреждане |
| **Общи** |  |  | Умора Периферен оток |  |  |  |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарсвения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

ул., Дамян Груев“ № 8

гр. София 1303

тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

### *Симптоми*

Предозирането на солифенацин сукцинат може потенциално да доведе до тежки антихолинергичнн 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 на пациента. Стомашна промивка е целесъобразна ако се направи до 1час, но не трябва да се предизвиква повръщане.

Както и при другите антихолинергичнн средства, симптомите могат да се лекуват по следния начин:

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

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

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други урологични средства, включително антиспазмични средства, пикочни антиспазмични средства

АТС код: G04 BD08

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 М3 подтип. Фармакологичните изследвания *in vitro* и *in vivo* показват, че солифенацид е компетитивен инхибитор на мускариновия М3 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 Весификс в дози 5 mg и 10 mg дневно е проучено чрез няколко двойно слепи равдомизирани, контролирани клинични изпитвания при мъже и жени със сврьхактивен пикочен мехур.

Както е показано в таблицата по-долу, и двете дози Весификс 5 mg и 10 mg предизвикват статистически значими подобрения в първичните и вторични крайни точки в сравнение с плацебо.

Резултатите за ефикасност се получават след една седмица от началото на лечението и се стабилизират за период от 12 седмици. Продължително отворено изпитване показва, че ефикасността се поддържа поне 12 месеца. След 12-седмично лечение приблизително 50% от пациентите страдащи от инконгиненция преди лечението нямат вече случаи на инконгиненция, 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 няколко измерителя за качеството на живот с цялостното усещане за добро здраве, като намалява епизодите на инконгиненция, физическите и социални ограничения, неприятните емоции, тежестта на симптомите, стриктните ограничения и нарушението на съня/жизненосгта.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Плацебо** | **Солифенацнн сукцинат 5 mg дневно** | **Солифенацин сукцинат 10 Mg дневно** | **Толгеродин 2x2 mg дневно** |
| **Брой на уринирания за 24 часа** |
| Средна базова линияСредно намаление спрямо базовата линия % промяна спрямо базовата линия n р-стойност\* | 11,91,4 (12%) 1138 | 12,1 23 (19%) 552 <0,001 | 11,9 2,7 (23%) 1158 <0,001 | 12,113 (16%) 250 0,004 |
| **Брой на неудържими позиви за 24 часа** |
| Средна базова линияСредно намаление спрямо базовата линия % промяна спрямо базовата линия nр-стойност\* | 632,0 (32%) 1124 | 5,92,9 (49%)548<0,001 | 633,4 (55%) 1151 <0,001 | 5,42,1 (39%) 250 0,031 |
| **Брой на случаите на инконгиненция за 24 часа** |
| Средна базова линияСредно намаление спрямо базовата линия % промяна спрямо базовата линия nр-стойност\* | 231,1 (38%) 781 | 2.61,5 (58%) 314 <0,001 | 2.91,8 (62%) 778 <0,001 | 2.31,1 (48%) 157 0,009 |
| **Брой на случаите на никтурия/24 часа** |
| Средна базова линияСредно намаление спрямо базовата линия % промяна спрямо базовата линия n р-стойност\* | 1,80,4 (22%) 1005 | 2,00,6 (30%) 494 0,025 | 1,80,6 (33%) 1035 <0,001 | 13 0,5 (26%) 232 0,199 |
| **Обем на отделената урина** |
| Средна базова линияСредно намаление спрямо базовата линия % промяна спрямо базовата линия n р-стойност\* | 166 ml 9 ml (5%) 1135 | 146 ml 32 ml (21%) 552 <0,001 | 163 ml 43 ml (26%) 1156 <0,001 | 147 ml 24 ml (16%)250 <0,001 |
| **Брой на поставените памперси/24 часа** |
| Средна базова линияСредно намаление спрямо базовата линия % промяна спрямо базовата линия n р-стойност\* | 3,00,8 (27%) 238 | 2,813 (46%) 236 <0,001 | 2,71,3(48%)242<0,001 | 2,71,0(37%)250<0,001 |

Забележка:

В 4 (четири) от основните проучвания са използвани солифенацин сукцинат 10 mg и плацебо. В 2 (две) от 4-те проучвания е използван също солифенацин сукцинат 5 mg, а в едно от проучванията се включва толтеродин 2 mg 2 (два) пъти д невно.

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.

\* Р-стойността е за pair wise сравнение с плацебо.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След прием на Весификс таблетки, максимални плазмени концентрации на солифенацин (Сmax) се достигат след 3 до 8 часа. Тmax не зависи от дозата. Сmax и площта под кривата (AUC) нарастват пропорционално на дозата между 5 mg и 40 mg. Абсолютната бионаличносг е около 90%. Приемът на храна не променя Сmax u AUC на солифенацин.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение на солифенацин след интравенозно приложение е около 6001. Той до голяма степен (около 98%) е свързан с плазмените протеини, главно a α1- кисел гликопротеин.

### БиогрансФормания

Солифенацин се метаболизира основно в черния дроб, главно чрез цитохром Р450 ЗА4 (СУРЗ А4). Освен това съществуват и алтернативни пътища на метаболизъм, които допринасят за метаболизирането му. Системният му клирънс е около 9,5 1/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-оксцд и 4R-хидрокси-N-оксиди на солифенацин) в допълнение към солифенацин.

### Елиминиране

След единично прилагане на 10 mg (белязан с С14) солифенацин около 70% от радиоактивността се наблюдава в урината, а 23% във фекалииге след 26 дни. В урината около 11% от радиоактивността се открива като непроменено активно вещество, около 18% като N- оксид метабсшит, 9% като 4R хидрокси-N-оксид метаболит и 8% като 4R-хидрокси-N-оксид метаболит (активен метабслит).

### Линейност/нелинейност

Фармакокинегиката е линейна в терапевтичния порядък на дозата.

### Други специални популации

*Старческа възраст*

Не се налага адаптиране на дозата в зависимост от възрастта. Изпитванията при пациенти в старческа 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 в старческа възраст (на възраст от 65 до 80 г.) и при здравите по-млади индивиди (на възраст под 55 години). Средната скорост на резорбция, изразена в Тmax, е малко по-бавна при тези в старческа възраст и времето за полуживот е около 20% по-дълго при пациенти в старческа възраст. Тези леки разлики не се считат клинически значими.

Фармакокинетиката на солифенацин при деца и юноши не е установена.

*Пол*

Фармакокинегиката на солифенацин не се влияе от пола.

*Раса*

Фармакокинетиката на солифенацин не се влияе от расата.

*Бъбречна недоспктгъчност*

AUC и Сmax 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 Наблюдава се статистически значима връзка между креатининов клирънс и клирънса на солифенацин. Фармакокинетикагга при пациенти, подложени на хемодиализа не е изследвана.

*Чернодробна недостатъчност*

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (точки по Child-Pugh от 7 до 9) Сmax не се променя, AUC се увеличава с 60% и t1/2 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 проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, фергилитет, ембрионалното/феталното развитие, генотоксичност и карциногенен потенц иал. 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. Свързано с дозата повишаване на смъртността, без предхождащи клинични признаци, настъпва при млади мишки, лекувани от ден 10 или от ден 21 след раждането им, при дози, с които е постигнат фармакологичен ефект, като и при двете групи има по-висока смъртност в сравнение с тази при възрастни мишки. При младите мишки, лекувани от ден 10 след раждането, плазмената експозиция е по-висока от тази при възрастни мишки, при лекуваните от ден 21, системната експозиция е сравнима с тази при възрастни мишки. Не са известни клиничните последствия от повишената смъртност при млади мишки.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД

ул. „Околовръстен път“ № 36

гр. София 1415, България

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20170291

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 02.10.2017 г.

Дата на последно подновяване:

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2022