

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ЗЕВЕСИН® (ZEVESIN®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* соліфенацину сукцинат,

1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5мг (еквівалентно 3,771 мг соліфенацину) або 10 мг (еквівалентно 7,543 мг соліфенацину);

*допоміжні речовини:* крохмаль прежелатинізований, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, магнію стеарат, макрогол, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172) – для таблеток по 5 мг, заліза оксид червоний (Е 172) – для таблеток по 10 мг, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в урології. Спазмолітики, які діють на сечовивідні шляхи. Код АТСG04В D08.

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Симптоматичне лікування ургентного (імперативного) нетримання сечі та/або частого сечовипускання, а також ургентних (імперативних) позивів до сечовипускання, характерних для пацієнтів з синдромом гіперактивного сечового міхура

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин;
- затримка сечовипускання;
- тяжкі шлунково-кишкові захворювання (включаючи токсичний мегаколон);
- міастенія gravis
- закритокутова глаукома;
- проведення гемодіалізу;
- тяжка печінкова недостатність;
- тяжка ниркова недостатність або печінкова недостатність середнього ступеня тяжкості у пацієнтів, які отримують лікування активними інгібіторами цитохрому СYP3A4, наприклад кетоконазолом.

### **Спосіб застосування та дози.**

Зевесин® приймають перорально; таблетки слід ковтати цілими, запиваючи рідиною. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі.

*Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку.* Рекомендована доза соліфенацину сукцинату становить 5 мг 1 раз на добу. За необхідності дозу соліфенацину сукцинату можна збільшити до 10 мг 1 раз на добу.

### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Зевесин® дітям на даний час не встановлені. У зв'язку з цим не слід застосовувати Зевесин® дітям.

### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв) корекція дози не потрібна. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) препарат слід застосовувати з обережністю та призначати в дозі не більше 5 мг 1 раз на добу.

### *Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Для пацієнтів з легкою печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (7-9 балів за шкалою Чайлд-Пью) препарат слід застосовувати з обережністю та призначати в дозі не більше 5 мг 1 раз на добу.

**Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4.**

При одночасному призначенні з кетоконазолом або з терапевтичними дозами інших потужних інгібіторів CYP3A4, наприклад ритонавіру, нелфінавіру, ітраконазолу, максимальну дозу препарату Зевесин® слід зменшити до 5 мг.

**Побічні реакції.**

Побічні реакції згруповані відповідно до термінології (MedDRA) та за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\square 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\square 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\square 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Класифікація систем органів, за MedDRA	Дуже часто $\geq 1/10$	Часто $> 1/100$ , $< 1/10$	Нечасто $> 1/1000$ , $< 1/100$	Рідко $> 1/10000$ , $< 1/1000$	Дуже рідко $< 1/10000$ , невідомо (не можна оцінити за наявними даними)
Інфекції та інвазії			інфекції сечовивідних шляхів, цистит		
З боку імунної системи					анафілактична реакція*
Метаболічні та аліментарні розлади					зменшення апетиту*, гіперкаліємія*
З боку психіки				галюцинації*, сплутаність свідомості*	делірій*
З боку нервової системи та органів чуття			сонливість, порушення смаку	Запаморо-чення*, головний біль*	
З боку органів зору		нечіткість зору	сухість очей		глаукома*
З боку серця					поліморфна шлуночкова тахікардія (torsade de pointes)*; подовження інтервалу QT на ЕКГ*

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння З боку травної системи	сухість у роті	запор, нудота, диспепсія, біль у животі	сухість слизової оболонки носової порожнини  Гастроєзофаге-альна рефлюксна хвороба, сухість у горлі	непрохідність товстого кишечника, копростаз, блювання*	дисфонія*  непрохідність кишечника*, відчуття дискомфорту в ділянці живота*
З боку гепатобіліарної системи					порушення функції печінки*, відхилення від норми з боку показників функції печінки*
З боку шкіри і підшкірних тканин			сухість шкіри	свербіж*, висипання*	мультиформна еритема*, кропив'янка*, ангіоневротичний набряк*, ексfolіативний дерматит*
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини					м'язова слабкість*
З боку нирок та сечовидільної системи			утруднене сечовипускання	затримка сечовипускання	ниркова недостатність*
Загальні розлади			підвищена втомлюваність, периферичний набряк		

\* Небажані ефекти, повідомлення про які надійшли в період постмаркетингового нагляду.

### **Передозування.**

*Симптоми.* Передозування соліфенацину сукцинату потенційно може призвести до тяжких антихолінергічних ефектів. Найвища доза соліфенацину сукцинату, випадково прийнята одним пацієнтом, становила 280 мг; протягом 5 годин спостерігалися зміни психічного стану, що не потребували госпіталізації.

*Лікування.* У разі передозування соліфенацину сукцинату пацієнтові необхідно прийняти активоване вугілля. Може бути корисним промивання шлунка, якщо воно виконане протягом 1 години після прийому препарату, але не слід викликати блювання.

Лікування симптоматичне:

- тяжкі антихолінергічні ефекти з боку центральної нервової системи, такі як галюцинації або підвищена збудливість – фізостигмін або карбахол;
- судоми або підвищена збудливість – бензодіазепін;
- недостатність з боку органів дихання – проведення штучної вентиляції легенів;

- тахікардія – бета-блокатори;
- затримка сечовипускання – катетеризація;
- мідріаз – очні краплі, наприклад пілокарпін та/або перебування пацієнта в темній кімнаті.

Як і у разі передозування іншими антихолінергічними засобами, особливу увагу слід приділяти пацієнтам зі встановленим ризиком подовження інтервалу QT (при гіпокаліємії, брадикардії, при одночасному застосуванні препаратів, що подовжують інтервалQT) і пацієнтам із захворюваннями серця (ішемія міокарда, аритмії, застійна серцева недостатність).

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність.***

На сьогодні клінічні дані про застосування соліфенацину жінкам, які завагітніли в період прийому препарату, відсутні. Результати досліджень на тваринах не вказують на наявність якого-небудь прямого шкідливого впливу на фертильність, розвиток ембріона/плода або на перебіг пологів. Потенційний ризик для людини невідомий. Вагітним цей препарат слід застосовувати з обережністю.

#### ***Період годування груддю.***

На сьогодні дані щодо того, чи екскретується соліфенацин у грудне молоко у людей, відсутні. У мишей соліфенацин та/або його метаболіти екскретуються у грудне молоко та спричиняють дозозалежну відсутність приросту маси тіла у новонародженого потомства. У зв'язку з цим слід уникати застосування препарату Зевесин® у період годування груддю.

#### ***Фертильність.***

Наразі немає доступних даних щодо впливу препарату на фертильність.

### ***Діти.***

Через відсутність відповідних досліджень безпеки та ефективності Зевесин® не слід призначати дітям.

### ***Особливості застосування.***

Перед початком лікування препаратом Зевесин® необхідно встановити ймовірність інших причин частого сечовипускання (серцева недостатність або захворювання нирок). Якщо виявлено інфекцію сечовивідних шляхів, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію.

Препарат необхідно приймати з обережністю пацієнтам:

- із клінічно значущою обструкцією вихідного отвору сечового міхура та наявності ризику затримки сечовипускання;
- зі шлунково-кишковими обструктивними захворюваннями;
- із ризиком зниження моторики шлунково-кишкового тракту;
- із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq$  30 мл за хвилину); дози для таких пацієнтів не повинні перевищувати 5 мг;
- із помірною печінковою недостатністю (показник Чайлд-Пью від 7 до 9); дози для таких пацієнтів не повинні перевищувати 5 мг;
- тим, хто одночасно приймає потужний інгібітор СYP3A4, наприклад кетоконазол;
- із грижею стравохідного отвору діафрагми та/або шлунково-стравохідним рефлюксом та/або тим, хто одночасно приймає препарати (такі як бісфосфонати), які можуть спричинити або посилити езофагіт;
- із вегетативною нейропатією.

У пацієнтів з відповідними факторами ризику, такими як діагностований синдром подовження інтервалу QT та гіпокаліємія, на тлі прийому препарату спостерігалися подовження інтервалу QT та поліморфна шлуночкова тахікардія (torsade de pointes).

Ангіоневротичний набряк з обструкцією дихальних шляхів спостерігався у кількох пацієнтів при застосуванні соліфенацину сукцинату. При ангіоневротичному набряку застосування соліфенацину сукцинату слід негайно припинити та призначити відповідну терапію та/або вжити необхідних заходів. Повідомлялося, що у деяких пацієнтів, які отримували сукцинат соліфенацину, виникала анафілактична реакція. Якщо у пацієнтів розвинулися анафілактичні реакції, застосування сукцинату соліфенацину слід припинити і призначити належну терапію та/або вжити належних заходів.

Безпека та ефективність застосування препарату не досліджена для хворих із підвищеною активністю сфінктера нейрогенного походження.

Оскільки препарат містить лактозу, пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, Ларр-дефіцитом лактази або з порушенням глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат.

Максимальний ефект від застосування препарату досягається через 4 тижні.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

У зв'язку з тим, що соліфенацин, як і інші антихолінергічні препарати, може спричинити зниження гостроти зору, запаморочення, сонливість та підвищену втомлюваність, прийом препарату може негативно впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасний прийом інших лікарських препаратів з антихолінергічними властивостями може призвести до більш виражених терапевтичних, а також до небажаних ефектів. Після припинення застосування Зевесину® до прийому інших лікарських засобів антихолінергічної терапії необхідно витримати приблизно однотижневий інтервал. Терапевтичний ефект соліфенацину може зменшитися при супутньому застосуванні агоністів холінергічних рецепторів. Соліфенацин може знижувати ефект лікарських препаратів, які стимулюють перистальтику шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід, цизаприд.

Соліфенацин метаболізується ферментом CYP3A4. Одночасне застосування кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A4, в дозі 200 мг/добу призводило до збільшення значення AUC соліфенацину вдвічі, тоді як застосування кетоконазолу в дозі 400 мг/добу призводило до збільшення AUC соліфенацину втричі. У зв'язку з цим при одночасному застосуванні кетоконазолу або терапевтичних доз інших активних інгібіторів ферменту CYP3A4 (наприклад ритонавіру, нелінавіру, ітраконазолу) дозу Зевесину® необхідно зменшити до 5 мг.

Одночасне застосування соліфенацину та активного інгібітору ферменту CYP3A4 протипоказане пацієнтам із тяжкою нирковою або помірно вираженою печінковою недостатністю.

Оскільки соліфенацин метаболізується ферментом CYP3A4, фармакокінетичні взаємодії можливі з іншими субстратами цього ферменту, що мають підвищену спорідненість (наприклад з верапамілом, дилтіаземом), та індукторами ферменту CYP3A4 (наприклад з рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном).

Прийом препарату Зевесин® не призводить до фармакокінетичної взаємодії з комбінованими пероральними контрацептивами (етинілестрадіол/левоноргестрел). На фармакокінетику варфарину та дигоксину препарат не впливає.

### **Фармакологічні властивості.**

#### ***Фармакодинаміка.***

Соліфенацин – конкурентний специфічний антагоніст холінергічних рецепторів переважно M<sub>3</sub> підтипу, що має слабку спорідненість з іншими рецепторами і тестованими іонними каналами.

Ефективність препарату спостерігалася вже на першому тижні лікування та стабілізувалася протягом наступних 12 тижнів лікування. Максимальний ефект препарату може виявлятися вже через 4 тижні.

#### ***Фармакокінетика.***

**Абсорбція.** Після прийому препарату максимальна концентрація соліфенацину у плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягається через 3-8 годин. Час досягнення максимальної концентрації (t<sub>max</sub>) не залежить від дози препарату. Значення C<sub>max</sub> і площі під кривою (AUC) збільшуються пропорційно до дози у проміжку від 5 мг до 40 мг. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Прийом їжі на значення C<sub>max</sub> та AUC соліфенацину не впливає.

**Розподіл.** Соліфенацин значною мірою (майже 98 %) зв'язується з білками плазми крові, головним чином з □ 1-кислим глікопротеїном.

**Біотрансформація.** Соліфенацин значною мірою метаболізується у печінці, головним чином цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системний кліренс соліфенацину становить приблизно 9,5 л/годину, і термінальний період його напіввиведення становить 45-68 годин. Після перорального прийому препарату у плазмі крові, крім соліфенацину, був ідентифікований

1 фармакологічно активний (4R-гідроксоліфенацин) і 3 неактивні метаболіти (N-глюкуронід, N-оксид і

4R-гідрокси-N-оксид соліфенацину).

*Елімінація.* Після одноразового застосування 10 мг [<sup>14</sup>C-міченого]-соліфенацину приблизно 70 % радіоактивної мітки виявляється у сечі і 23 % – у фекаліях протягом 26 днів. У сечі приблизно 11 % радіоактивної мітки виводиться у вигляді незміненої активної субстанції; приблизно 18 % – у вигляді метаболіту N-оксиду, 9 % – у вигляді метаболіту 4R-гідрокси-N-оксиду і 8 % – у вигляді 4R-гідроксиметаболіту (активний метаболіт).

*Пропорційність дози.* У проміжку терапевтичних доз фармакокінетика препарату лінійна.

*Особливості фармакокінетики в окремих категоріях пацієнтів.*

*Літні пацієнти.* Немає необхідності коригувати дозу залежно від віку хворих. Експозиція соліфенацину (5 і 10 мг), виражена у вигляді AUC, подібна у здорових добровольців літнього віку (від 65 до 80 років) і у здорових добровольців молодого та зрілого віку (< 55 років). Середня швидкість абсорбції, виражена у вигляді  $t_{max}$  є дещо нижчою, а кінцевий період напіввиведення приблизно на 20 % триваліший у людей літнього віку. Ці незначні відмінності не є клінічно значущими.

*Стать.* Фармакокінетика соліфенацину не залежить від статі пацієнта.

*Раса.* Расова приналежність не впливає на фармакокінетику соліфенацину.

*Ниркова недостатність.* AUC та  $C_{max}$  соліфенацину у пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю незначно відрізняються від відповідних показників у здорових добровольців. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл за хвилину) експозиція соліфенацину значно вища: збільшення  $C_{max}$  становить приблизно 30 %, AUC – понад 100 % та періоду напіввиведення – понад 60 %. Відзначено статистично значущий взаємозв'язок між кліренсом креатиніну і кліренсом соліфенацину. Фармакокінетика у пацієнтів, які проходили гемодіаліз, не вивчалася.

*Печінкова недостатність.* У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю (показник Чайлд-П'ю від 7 до 9) значення  $C_{max}$  не змінюється, AUC зростає на 60 %, а період напіввиведення збільшується вдвічі. Фармакокінетика у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю не вивчалася.

## **Фармацевтичні характеристики.**

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки 5 мг – білі або жовтуваті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки 10 мг – від білого до рожевуватого кольору двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Термін придатності.* 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

№10, №30 (10x3): по 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробники.**

ТОВ «Зентіва».

Zentiva k.s.

АТ «Санека Фармасьютікалз».

Saneca Pharmaceuticals a.s.

### **Місцезнаходження.**

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Dolni Mecholupy Czech Republic.

Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.

Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, Slovak Republic.