Энаблекс



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дарифенацин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Селективный антагонист $м_3$-холинорецепторов. Селективность дарифенацина в отношении $м_3$-холинорецепторов в 9-59 раз выше, чем в отношении $м_1$-, $м_2$- $м_4$- и $м_5$-холинорецепторов у человека. $М_3$-холинорецепторы - главный подтип, который контролирует мышечные сокращения мочевого пузыря.

Цистометрические исследования, проведенные у пациентов с непроизвольными сокращениями мочевого пузыря, показали, что после лечения дарифенацином наблюдались увеличение емкости мочевого пузыря, повышение объемного порога возникновения неравномерных сокращений и уменьшение частоты неравномерных сокращений детрузора.

Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями уменьшения частоты эпизодов недержания, уменьшением частоты болезненных позывов к мочеиспусканию, уменьшением частоты настойчивых позывов к мочеиспусканию и повышением функциональной емкости мочевого пузыря.

В соответствии с селективным профилем, дарифенацин не вызывал выраженных побочных эффектов со стороны ЦНС (частота случаев соответствовала плацебо) и со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия наблюдалась менее чем в 1% случаев при всех дозах). Как и для других препаратов этого класса, наблюдалось дозозависимое пролонгирование прохождения содержимого по толстому кишечнику и уменьшение слюноотделения.

Фармакокинетика

После приема внутрь дарифенацин быстро и полностью (>98%) абсорбируется, хотя его биодоступность ограничивается вследствие метаболизма при “первом прохождении”через печень. Дарифенацин является липофильным веществом и его связывание с белками плазмы (преимущественно с альфа$_1$-кислым гликопротеином) составляет 98%. V_{ss} составляет 163 л.

Дарифенацин в незначительной степени проникает через ГЭБ.

После приема внутрь дарифенацин интенсивно метаболизируется в печени при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. Метаболизм дарифенацина осуществляется путем моногидроксилирования в дигидробензофурановом кольце; раскрытия дигидробензофуранового кольца; N-деалкилирования азотистого пирролидина.

Начальные продукты гидроксилирования и N-деалкилирования – главные циркулирующие метаболиты, но ни один из них не играет существенной роли в развитии полного клинического эффекта дарифенацина.

Интенсивность метаболизма дарифенацина зависит от степени активность изофермента CYP2D6. Пациенты с низкой активностью данного изофермента являются ”медленными метаболизаторами” и у них метаболизм дарифенацина происходит в основном при участии изофермента CYP3A4. Людей с полноценной активностью CYP2D6 относятся к “быстрым метаболизаторам”.

Популяционный анализ фармакокинетики показал, что средняя биодоступность в равновесном состоянии у ”медленных метаболизаторов” на 66% выше, чем у ”быстрых метаболизаторов”.

Дарифенацин выводится с мочой и с калом преимущественно в виде метаболитов, неизмененный дарифенацин составляет 3%.

Клиренс дарифенацина составляет 40 л/ч для "быстрых метаболизаторов" и 32 л/ч для "медленных метаболизаторов".

Популяционный фармакокинетический анализ данных полученных у пациентов показал, что биодоступность дарифенацина у мужчин на 23% ниже, чем у женщин; имеется тенденция к уменьшению клиренса в зависимости от возраста (на 19% за каждые 10 лет).

Показания к применению:

Лечение гиперактивности мочевого пузыря (настойчивые позывы к мочеиспусканию, острое недержание мочи, частое мочеиспускание, никтурия).

Противопоказания:

Задержка мочи, замедление моторики желудка, неконтролируемая закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к дарифенацину.

Способ применения и дозы:

Начальная доза - 7.5 мг/сут. При недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 15 мг/сут уже спустя 2 недели после начала терапии, с учетом индивидуальной реакции больного на лечение.

У пациентов с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) максимальная суточная доза - 7.5 мг. Не рекомендуется назначать дарифенацин пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Побочное действие:

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, запор, диспепсия, тошнота, метеоризм, язвенный стоматит, боли в животе.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, нарушение мыслительного процесса.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, инфекции мочевыводящего тракта, боль в мочевом пузыре.

Со стороны дыхательной системы: ринит, усиление кашля, диспноэ.

Дерматологические реакции: сухость кожи, сыпь, зуд, повышенное потоотделение.

Со стороны органов чувств: сухость глаз, нарушение зрения, нарушение вкусовой чувствительности.

Со стороны обмена веществ: повышение АЛТ и АСТ, периферические отеки, общие отеки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, тахикардия.

Со стороны половой системы: импотенция, вагинит.

Прочие: астения, случайная травма, отек лица.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Исследования дарифенацина у беременных женщин не проводилось. Применение при беременности возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно выделяется ли дарифенацин с грудным молоком у человека, поэтому при необходимости применения в период лактации требуется осторожность.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что дарифенацин и/или его метаболиты проникают через плацентарный барьер у крыс и кроликов. Не имеется данных о тератогенности у крыс и кроликов после перорального введения дарифенацина в период органогенеза и фетогенеза в дозах 50 и 30 мг/кг/сут соответственно (что в 59 и 28 раз выше средней рекомендуемой дозы для человека). В дозах, токсичных для материнского организма, дарифенацин вызывает нарушение оссификации сакрального и каудального отдела позвоночника у крыс и повышает постимплантационную потерю/уменьшение жизнеспособности плода у кроликов.

Дарифенацин выделается с грудным молоком у лактирующих крыс.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Метаболизм дарифенацина осуществляется преимущественно при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут изменять фармакокинетические параметры дарифенацина.

При одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, с кетоконазолом, итраконазолом, миконазолом, тролеандомицином, нефазодоном) не следует превышать суточную дозу дарифенацина 7.5 мг

С осторожностью следует применять дарифенацин одновременно с лекарственными препаратами, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2D6 и которые имеют узкий терапевтический диапазон, такими как флекаинид, тиоридазин, или трициклические антидепрессанты, такие как имипрамин.

Дарифенацин (30 мг 1 раз/сут) при одновременном применении с дигоксином в равновесном состоянии приводит к небольшому повышению биодоступности дигоксина.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью следует применять дарифенацин у пациентов с клинически значимым нарушением оттока из мочевого пузыря, при риске задержки мочи, тяжелом запоре или обструктивных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, таких как пилорический стеноз.

С осторожностью следует применять дарифенацин у пациентов, получающих лечение по поводу закрытоугольной глаукомы.

При нарушениях функции печени

У пациентов с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) максимальная суточная доза - 7.5 мг. Не рекомендуется назначать дарифенацин пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Источник: http://drugs.thead.ru/Enableks