

## **Состав**

действующее вещество: solifenacin succinate;

1 таблетка содержит солифенацин сукцинат 5 мг или 10 мг, что соответствует солифенацину 3,8 мг и 7,5 мг соответственно;

другие составляющие: лактозы моногидрат, лактоза безводная, крахмал кукурузный, тальк, магния стеарат;

состав оболочки для таблеток по 5 мг: Opadry yellow 0Y32823 (гипромеллоза, титана диоксид (E 171), макрогол, железа оксид красный (E 172), железа оксид желтый (E 172));

для таблеток по 10 мг. (E 172)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 5 мг – желтые, округлой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой; таблетки по 10 мг – розовые, округлой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые в урологии. Средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи. Код АТХ G04B D08.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Солифенацин является конкурентным, специфическим антагонистом холинергических рецепторов. Мочевой пузырь иннервируется парасимпатическими холинергическими нервами. Ацетилхолин сокращает гладкие мышцы детрузора, воздействуя на мускариновые рецепторы, преимущественно представленные М3 подтипом.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что солифенацин является конкурентным специфическим антагонистом холинергических рецепторов преимущественно М3 подтипа. Также было установлено, что солифенацин имеет слабое сродство или отсутствие сродства с другими рецепторами и

тестируемыми ионными каналами.

Эффективность препарата, изучаемая в нескольких слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у мужчин и женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже на 1-й неделе лечения и стабилизировалась в течение следующих 12 недель лечения. В открытых исследованиях при длительном применении показано, что эффективность поддерживается не менее 12 месяцев. Фармакокинетика.

**Абсорбция.** После приема таблеток максимальная концентрация солифенацина в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 3–8 часов. Время достижения максимальной концентрации не зависит от дозы препарата. Показатели  $C_{max}$  и площади под кривой (AUC) увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне от 5 до 40 мг. Абсолютная биодоступность составляет около 90%. Прием пищи на  $C_{max}$  и AUC солифенацина не влияет.

**Деление.** Солифенацин в значительной степени (около 98%) связывается с белками плазмы крови, главным образом с  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином.

**Метаболизм.** Солифенацин в значительной степени метаболизируется в печени, главным образом цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системный клиренс солифенацина составляет примерно 9,5 л/час, и срок его полувыведения составляет 45–68 часов. После перорального приема препарата в плазме крови, кроме солифенацина, был идентифицирован 1 фармакологически активный (4R-гидроксолифенацин) и 3 неактивных метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифенацина)

**Экскреция.** После однократного применения 10 мг  $^{14}C$ -меченного солифенацина примерно 70% радиоактивной метки проявляется в моче и 23% - в фекалиях. С мочой примерно 11% радиоактивной метки выводится в виде неизменной активной субстанции; примерно 18% - в виде метаболита N-оксида, 9% - в виде метаболита 4R-гидрокси-N-оксид и 8% - в виде 4R-гидроксиметаболита (активный метаболит)

**Дозовая зависимость.** В диапазоне терапевтических доз фармакокинетика препарата линейна.

**Особенности фармакокинетики у отдельных категорий пациентов.**

**Возраст.** Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста больных. Исследования показали, что экспозиция солифенацина (5 и 10 мг), выраженная показателем AUC, была схожа у здоровых добровольцев пожилого возраста (от 65 до 80 лет) и у здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста (<55 лет). Средняя скорость абсорбции, выраженная показателем  $t_{max}$ ,

была несколько ниже, а конечный период полувыведения – примерно на 20% продолжительнее у пациентов пожилого возраста. Эти незначительные отличия не являются клинически значимыми.

Фармакокинетику солифенацина не изучали у детей и подростков.

Пол. Фармакокинетика солифенацина не зависит от пола пациента.

Раса. Расовая принадлежность не влияет на фармакокинетику солифенацина.

Почечная недостаточность. AUC и C<sub>max</sub> 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 в минуту) экспозиция солифенацина значительно выше: увеличение C<sub>max</sub> составляет примерно 30%, AUC – более 100% и период полувыведения – более 60%. Отмечена статистически значимая взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина. Фармакокинетику у пациентов, проходивших гемодиализ, не изучали.

Печеночная недостаточность. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (показатель по шкале Чайлда – Пью от 7 до 9) значение C<sub>max</sub> не меняется, AUC возрастает на 60% и период полувыведения увеличивается вдвое. Фармакокинетику у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не изучали.

## **Показания**

Симптоматическое лечение ургентного (императивного) недержания мочи и/или частого мочеиспускания, а также ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию, характерных для пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

## **Противопоказания**

Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к активной субстанции или к любому из вспомогательных веществ; пациентам с задержкой мочеиспускания; с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями (включая токсический мегаколон); с миастенией гравис или с закрытоугольной глаукомой и пациентам с риском развития этих состояний; при проведении гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»); пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»); пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или печеночной недостаточностью средней степени

тяжести, которые находятся на лечении сильными ингибиторами цитохрома CYP3A4, например кетоконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Фармакологические взаимодействия.

Одновременный прием других лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами может иметь более отчетливые терапевтические эффекты, а также нежелательные последствия. После прекращения применения Солифенацин-Фармак до приема следующих лекарственных средств антихолинергической терапии необходимо выдержать примерно однонедельный интервал. Терапевтический эффект солифенацина может снизиться при сопутствующем применении агонистов холинергических рецепторов. Солифенацин может снижать эффект лекарственных препаратов, стимулирующих перистальтику желудочно-кишечного тракта, таких как метоклопрамид и цизаприд.

Фармакокинетические взаимодействия.

Исследование *in vitro* показало, что солифенацин в терапевтических концентрациях не ингибирует микросомы печени CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4. Таким образом, маловероятно, что солифенацин влияет на клиренс лекарственных средств, метаболизирующихся ферментами CYP.

Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику солифенацина.

Солифенацин метаболизируется ферментом CYP3A4. Одновременное применение кетоконазола (200 мг/сут), сильного ингибитора CYP3A4, приводило к двукратному повышению AUC солифенацина, тогда как прием кетоконазола в дозе 400 мг/сут повышает показатель AUC солифенацина в 3 раза. Таким образом, максимальную дозу Солифенацин-Фармак необходимо ограничить до 5 мг при одновременном применении с кетоконазолом или терапевтическими дозами других активных ингибиторов фермента CYP3A4 (например ритонавира, нелфинавира, итраконазола) (см. Способ применения и дозы).

Одновременное применение солифенацина и сильного ингибитора фермента CYP3A4 противопоказано пациентам с тяжелой почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью.

Не исследовали влияние ферментов индукции CYP3A4 на фармакокинетику солифенацина и его метаболитов, а также действие субстратов с повышенным сродством CYP3A4 и метаболитов CYP3A4 на экспозицию солифенацина.

Поскольку солифенацин метаболизируется ферментом CYP3A4, фармакокинетические взаимодействия возможны с другими субстратами CYP3A4, имеющими повышенное сродство к CYP3A4 (например с верапамилом, дилтиаземом), и индукторами фермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифампицином).

Воздействие солифенацина на фармакокинетику лекарственных средств.

Пероральные контрацептивы.

Прием препарата Солифенацин-Фармак не влияет на фармакокинетическое взаимодействие солифенацина с комбинированными пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Варфарин.

Прием препарата Солифенацин-Фармак не влияет на фармакокинетическое взаимодействие R-варфарина или S-варфарина или их влияние на протромбиновое время.

Дигоксин.

Прием препарата Солифенацин-Фармак не влияет на фармакокинетику дигоксина.

### **Особенности по применению**

Перед началом лечения необходимо установить вероятность других причин частого мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевание почек). Если обнаружена инфекция мочевыводящих путей, следует приступить к соответствующей антибактериальной терапии.

Препарат необходимо принимать с осторожностью пациентам:

- с клинически значимой обструкцией исходного отверстия мочевого пузыря, что приводит к риску задержки мочеиспускания;
- с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями;
- с риском снижения моторики желудочно-кишечного тракта;
- с тяжелой почечной (клиренс креатинина  $< 30$  мл в минуту) и умеренной печеночной (показатель по шкале Чайлда – Пью от 7 до 9) недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг;
- при одновременном приеме сильных ингибиторов CYP3A4, например кетоконазола (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с

другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»); с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и/или желудочно-пищеводным рефлюксом и/или одновременно принимающим лекарственные препараты (такие как бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит; с вегетативной нейропатией.

У пациентов с факторами риска, такими как ранее зарегистрированный синдром удлинения интервала QT, и гипокалиемией наблюдалось удлинение интервала QT и трепетание мерцания желудочков (torsade de pointes).

Безопасность и эффективность применения больным с повышенной активностью сфинктера нейрогенного происхождения не исследована.

Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, Lapp-дефицитом лактазы или нарушением глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать препарат.

У некоторых пациентов, применявших солифенацин сукцинат, сообщалось об ангионевротическом отеке с обструкцией дыхательных путей. При отеке Квинке лечение солифенацина сукцинатом следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить надлежащее лечение.

У некоторых пациентов, применявших солифенацин сукцинат, наблюдались анафилактические реакции. При возникновении анафилактических реакций лечение солифенацина сукцинатом следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить надлежащее лечение.

Максимальный эффект препарата достигается не ранее чем через 4 недели терапии.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

**Беременность.**

Нет клинических данных о женщинах, забеременевших при применении солифенацина. опыты на животных не проявили прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды. Потенциальный риск неизвестен. Следует соблюдать осторожность при применении препарата беременным женщинам.

**Кормление грудью.**

Нет данных об экскреции солифенацина в грудное молоко. У мышей солифенацин и его метаболиты проникают в молоко и вызывают дозозависимую

недостаточность роста у новорожденных мышей. Применение препарата Солифенацин-Фармак не рекомендуется в период кормления грудью.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами**

В связи с тем, что солифенацин, как и другие антихолинергические препараты, может повлечь за собой нечеткость зрения и нечастую сонливость и повышенную утомляемость (см. раздел «Побочные реакции»), прием препарата может негативно влиять на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами. .

### **Способ применения и дозы**

Взрослые, включая пациентов пожилого возраста. Рекомендуемая доза – 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 10 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью. Не требуется коррекция дозы для пациентов с умеренной и средней тяжестью почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл/мин). Пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) следует с осторожностью применять препарат в дозе не более 5 мг 1 раз в сутки (см. раздел Фармакокинетика).

Пациенты с печеночной недостаточностью. Не требуется коррекция дозы для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (показатель по шкале Чайлда – Пью 7–9) следует принимать препарат с осторожностью и не превышать дозировку 5 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

Использование мощных ингибиторов цитохрома P450 3A4. Максимальная доза Солифенацин-Фармак должна быть ограничена 5 мг при одновременном приеме с кетоназолом или терапевтическими дозами других сильных ингибиторов изоформы цитохрома CYP3A4, например ритонавира, нелфинавира, итраконазола (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Солифенацин-Фармак принимать перорально, проглатывать таблетки целиком, запивая жидкостью, независимо от приема пищи.

### **Дети**

Не исследовали безопасность и эффективность применения препарата детям, поэтому Солифенацин-Фармак не следует назначать этой категории пациентов.

## **Передозировка**

Симптомы.

Передозировка солифенацина сукцината может привести к тяжелым антихолинергическим эффектам. Высокая доза солифенацина сукцината, принятая случайно одним пациентом, составляла 280 мг в течение 5 часов, вследствие чего наблюдались изменения психического состояния, не требовавшие госпитализации.

Лечение. При передозировке солифенацина сукцината пациенту необходимо принять активированный уголь. Может быть полезно промывание желудка, если оно сделано в течение 1 часа после приема препарата, но не следует вызывать рвоту.

Что касается других антихолинергических эффектов, то симптомы следует лечить следующим образом:

тяжелые антихолинергические эффекты со стороны ЦНС, такие как галлюцинации или повышенная возбудимость – применяют физостигмин или карбахол;

судороги или повышенная возбудимость – вводят бензодиазепин;

недостаточность со стороны органов дыхания – осуществляют искусственную вентиляцию легких;

тахикардия – применяют бета-блокаторы;

задержка мочеиспускания – проводят катетеризацию;

мидриаз – применяют глазные капли, например пилокарпин, и/или помещают пациента в темную комнату.

Как и в случае передозировки другими антихолинергическими средствами, особое внимание следует уделять пациентам с установленным риском удлинения интервала QT (при гипокалиемии, брадикардии, при одновременном применении препаратов, вызывающих удлинение интервала QT) и пациентам с заболеваниями сердца (ишемия миокарда, ишемия миокарда). недостаточность).

## **Побочные эффекты**

Солифенацин-Фармак может вызвать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием солифенацина, которые, как правило, слабы или умерены. Их частота зависит от дозы препарата.

Чаще побочное явление – сухость во рту, которая наблюдалась у 11% пациентов, получавших дозу 5 мг/сут, у 22% пациентов, получавших 10 мг/сут, у 4%, получавших плацебо. Выраженность сухости во рту, как правило, была слабой и только в редких случаях приводила к прекращению лечения. В общем, лекарственный препарат хорошо переносился (около 99%), и примерно 90% пациентов принимали препарат в течение полного периода исследования, который длился 12 недель.

В таблице ниже приведены другие побочные эффекты, зарегистрированные при проведении клинических исследований Солифенацин-Фармак и в послерегистрационный период.

<b>Классификация MedDRA</b>	<b>Очень часто &gt;1/10</b>	<b>Часто &gt; 1/100, &lt;1/10</b>	<b>Нечасто &gt; 1/1000, &lt;1/100</b>	<b>Редкие &gt; 1/10000, &lt;1/1000</b>	<b>Очень редкие &lt;1/10000</b>
Инфекции и инвазии			Инфекции мочевыводящих путей, цистит		
Со стороны иммунной системы					
Со стороны метаболизма и пищеварения					
Психические расстройства					Галлюцинации, спутанность сознания*

Со стороны нервной системы			Сонливость, нарушение вкуса	Головокружение*, головная боль*	
Со стороны органов зрения		Нечеткость зрения	Сухость глаз		
Со стороны сердца					
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения			Сухость слизистой носовой полости		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Сухость во рту	Запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	Гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость в глотке	Непроходимость толстого кишечника, копростаз, рвота*	

Гепатобилиарные расстройства					
Со стороны кожи и подкожных тканей.			Сухость кожи	Зуд*, сыпь*	Мультиформная эритема*, крапивница, отек Квинке
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани					
Со стороны почек и мочевыводящей системы			Затрудненное мочеиспускание	Задержка мочеиспускания	
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Повышенная утомляемость, периферический отек		

\*Послерегистрационный период.

### **Срок годности**

4 года.

### **Условия хранения**

Лекарственное средство не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 или по 10 блистеров в картонную коробку.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

Санека Фармасьютикалз АО.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Нитрянская 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика.

### **Заявитель**

АО «Формак».

Местонахождение заявителя. Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.