

## **Состав**

*действующее вещество:* солифенацин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит солифенацина сукцината 5 мг или 10 мг, что соответствует 3,8 мг или 7,5 солифенацина;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный гипромеллоза; кремния коллоидный магния стеарат

*пленочная оболочка:* Опадрай 03F12967 Желтый, содержащий: гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е 171), макрогол, железа оксид желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглая двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с надписью «Е2» на одной стороне.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия.

Солифенацин является конкурентным, специфическим антагонистом холинергических рецепторов. Мочевой пузырь иннервируется парасимпатическими холинергическими нервами. Ацетилхолин сокращает гладкие мышцы детрузора, воздействуя на мускариновые рецепторы, преимущественно представлены 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 слабую родство или отсутствие родства с другими рецепторами и тестируемыми ионными каналами.

В таблице 1 показано, что дозы 5 и 10 мг приводили к статистически значимому улучшению в первичной и вторичной точках по сравнению с плацебо.

Лечение симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) также приводит к улучшению некоторых показателей качества жизни, таких как общее состояние здоровья, эффект недержание мочи, ограничение функций, ограничение физической нагрузки, общие ограничения, эмоциональность, тяжесть симптомов, степень тяжести и показатели сна / энергии.

Результаты (объединенные данные) четырех контролируемых исследований III фазы с продолжительностью лечения 12 недель.

Таблица 1

|                                                           | <b>Плацебо</b> | <b>Солифенацин<br/>5 мг</b> | <b>Солифенацин<br/>10 мг</b> | <b>Толтеродин<br/>2 мг 2 раза<br/>в сутки</b> |
|-----------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b><i>Количество мочеиспусканий/24 часа</i></b>           |                |                             |                              |                                               |
| Средний начальный уровень                                 | 11,9           | 12,1                        | 11,9                         | 12,1                                          |
| Среднее снижение начального уровня                        | 1,4            | 2,3                         | 2,7                          | 1,9                                           |
| % изменения исходного уровня                              | (12 %)         | (19 %)                      | (23 %)                       | (16 %)                                        |
| n                                                         | 1138           | 552                         | 1158                         | 250                                           |
| P-значение*                                               |                | < 0,001                     | < 0,001                      | 0,004                                         |
| <b><i>Количество позывов к мочеиспусканию/24 часа</i></b> |                |                             |                              |                                               |
| Средний начальный уровень                                 | 6,3            | 5,9                         | 6,2                          | 5,4                                           |
| Среднее снижение начального уровня                        | 2,0            | 2,9                         | 3,4                          | 2,1                                           |
| % изменения исходного уровня                              | (32 %)         | (49 %)                      | (55 %)                       | (39 %)                                        |
| n                                                         | 1124           | 548                         | 1151                         | 250                                           |
| P-значение*                                               |                | < 0,001                     | < 0,001                      | 0,031                                         |
| <b><i>Количество эпизодов недержания мочи/24 часа</i></b> |                |                             |                              |                                               |
| Средний начальный уровень                                 | 1,8            | 2,0                         | 1,8                          | 1,9                                           |

|                                            |        |         |         |         |
|--------------------------------------------|--------|---------|---------|---------|
| Среднее снижение начального уровня         | 0,4    | 0,6     | 0,6     | 0,5     |
| % изменения исходного уровня               | (22 %) | (30 %)  | (35 %)  | (26 %)  |
| n                                          | 1005   | 494     | 1035    | 232     |
| P-значение*                                |        | 0,025   | < 0,001 | 0,199   |
| <b>Объем мочеиспускания/мочеиспускания</b> |        |         |         |         |
| Средний начальный уровень                  | 166 мл | 146 мл  | 163 мл  | 147 мл  |
| Среднее снижение начального уровня         | 9 мл   | 32 мл   | 43 мл   | 24 мл   |
| % изменения исходного уровня               | (5 %)  | (21 %)  | (26 %)  | (16 %)  |
| n                                          |        |         |         |         |
| P-значение*                                |        | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| <b>Наполнение/24 часа</b>                  |        |         |         |         |
| Средний начальный уровень                  | 3,0    | 2,8     | 2,7     | 2,7     |
| Среднее снижение начального уровня         | 0,8    | 1,3     | 1,3     | 1,0     |
| % изменения исходного уровня               | (27 %) | (46 %)  | (48 %)  | (37 %)  |
| n                                          | 238    | 236     | 242     | 250     |
| P-значение*                                |        | < 0,001 | < 0,001 | 0,010   |

Примітка. У 4 основних дослідженнях застосовували соліфенацин 10 мг і плацебо. У 2 із 4 досліджень – також застосовували соліфенацин 5 мг, а одне з досліджень включало толтеродин 2 мг 2 рази на добу.

Не всі параметри лікування і групи пацієнтів оцінювали у кожному окремому дослідженні. Отже, кількість пацієнтів у списку може відрізнятися залежно від параметрів і груп лікування.

\* р-значення – для парного порівняння з плацебо.

## **Фармакокінетика**

### *Абсорбція.*

Після прийому таблеток максимальна концентрація солифенаціна в плазмі крові (C<sub>max</sub>) досягається через 3-8 годин. Значення часу досягнення максимальної концентрації (t<sub>max</sub>) не залежить від дози препарату. Значення C<sub>max</sub> і площі під кривою (AUC) збільшуються пропорційно дозі в проміжку від 5 мг до 40 мг. Біодоступність становить приблизно 90%. Прийом їжі на значення C<sub>max</sub> і AUC солифенаціна не впливає.

### *Розподіл.*

Солифенацин значительної ступені (почти 98%) зв'язується з білками плазми крові, головним чином з α<sub>1</sub>-кислим глікопротеїном.

### *Метаболізм.*

Солифенацин значительної ступені метаболізується в печінці, головним чином цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системний кліренс солифенаціна становить приблизно 9,5 л / год, і термінальний період його полувиведення становить 45-68 годин. Після перорального прийому препарату в плазмі крові, крім солифенаціна, був ідентифікований 1 фармакологічно активний (4R-гідроксолифенацин) і 3 неактивні метаболіти (N-глюкуронід, N-оксид і 4R-гідрокси-N-оксид солифенаціна).

### *Екскреція.*

Після однократного застосування 10 мг [<sup>14</sup>C-міченого] -солифенаціну приблизно 70% радіоактивної мітки проявляється в сечі і 23% в калі. В сечі приблизно 11% радіоактивної мітки виводиться в вигляді незміненої активної субстанції; приблизно 18% - в вигляді метаболіта N-оксида, 9% - в вигляді метаболіта 4R-гідрокси-N-оксид і 8% - в вигляді 4R-гідроксиметаболіта (активний метаболіт).

### *Дозова залежність.*

В проміжку терапевтичних доз фармакокінетика препарату є лінійною.

### Особливості фармакокінетики в окремих категоріях пацієнтів.

### *Вік.*

Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста больных. Исследования показали, что экспозиция солифенацина (5 и 10 мг), выраженная в виде AUC, была подобной у здоровых людей пожилого возраста (от 65 до 80 лет) и у здоровых людей молодого и зрелого возраста (<55 лет). Средняя скорость абсорбции, выраженная в виде  $t_{max}$ , была несколько ниже, а конечный период полувыведения - примерно на 20% более длительный у пациентов пожилого возраста. Эти незначительные различия 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  $St_{max}$  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 в минуту) экспозиция солифенацина значительно выше - увеличение  $St_{max}$  составляет примерно 30%, AUC - более 100% и период полувыведения - более 60%. Отмечен статистически значимый взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина. Фармакокинетику у пациентов, проходивших гемодиализ, не изучали.

*Печеночная недостаточность.*

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (показатель Чайлд-Пью от 7 до 9) значения  $St_{max}$  не меняются, AUC увеличивается на 60% и период полувыведения увеличивается вдвое. Фармакокинетику у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью 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**

Повышенная чувствительность к солифенацину или к любой 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»); 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 и другие виды взаимодействий**

### *Фармакологические взаимодействия.*

Одновременный прием других лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами может иметь выраженные терапевтические, а также побочные эффекты. После отмены препарата к приему следующих лекарственных средств антихолинергической терапии необходимо выдержать примерно однонедельный интервал. Терапевтический эффект солифенацина может уменьшиться при одновременном применении агонистов холинергических рецепторов. Солифенацин может снижать эффект лекарственных препаратов, которые стимулируют перистальтику пищеварительного тракта, таких как метоклопрамид и цизаприд.

### *Фармакокинетические взаимодействия.*

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

### *Влияние 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 в то время как прием кетоконазола в дозе 400 мг / сут приводит к повышению AUC солифенацина в 3 раза. Таким образом, максимальную дозу препарата необходимо ограничить до 5 мг при одновременном применении с кетоконазолом или в терапевтических дозах других активных ингибиторов фермента CYP3A4 (например, ритонавира,

нелинавиру, итраконазола) (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

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

Не исследовалась влияние ферментов индукции на фармакокинетику солифенацина и его метаболитов, а также действие субстратов с повышенным сродством CYP3A4 и его метаболитов на экспозицию солифенацина. Поскольку солифенацин метаболизируется ферментом CYP3A4, фармакокинетические взаимодействия возможны с другими субстратами этого фермента, имеющих повышенное сродство (например, верапамилом, дилтиаземом) и индукторами фермента CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином).

*Влияние солифенацина на фармакокинетику лекарственных средств.*

Пероральные контрацептивы.

Прием препарата не влияет на фармакокинетическое взаимодействие солифенацина с комбинированными оральными контрацептивами (этинилэстрадиол / левоноргестрел).

*Варфарин.*

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

*Дигоксин.*

Прием препарата не влияет на фармакокинетику дигоксина.

## **Особенности применения**

Перед началом лечения необходимо установить вероятность других причин нарушения мочеиспускания (сердечная недостаточность или почечная недостаточность). Если обнаружена инфекция мочевыводящих путей, следует начать соответствующую антибактериальную терапию.

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам:

- с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, что приводит к риску задержки мочеиспускания;
- с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями;
- с риском снижения моторики пищеварительного тракта;

- с тяжелой почечной (клиренс креатинина  $<30$  мл в минуту) и умеренной печеночной (показатель Чайлд-Пью от 7 до 9) недостаточностью (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг;
- при одновременном приеме сильных ингибиторов CYP3A4, например, кетоконазол (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»);
- с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и/или желудочно-пищеводного рефлюкса и/или тем, кто одновременно принимает лекарственные препараты (такие как бисфосфонаты), которые могут повлечь или усилить эзофагит;
- с вегетативной нейропатией.

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

Безопасность и эффективность применения препарата не исследована для пациентов с повышенной активностью сфинктера нейрогенного происхождения.

У некоторых пациентов, которые применяли солифенацина сукцинат, сообщали о ангионевротический отек с обструкцией дыхательных путей. При возникновении отека Квинке лечения Солифенацин сукцинатом следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить необходимое лечение.

У некоторых пациентов, которые применяли солифенацина сукцинат, наблюдались анафилактические реакции. При возникновении анафилактических реакций лечение Солифенацин сукцинатом следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить необходимое лечение.

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

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

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

Поскольку солифенацин, как и другие антихолинергические препараты, может вызвать нечеткость зрения, сонливость и повышенную утомляемость (см. Раздел «Побочные эффекты»), прием препарата может отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

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

### *Беременность.*

Нет клинических данных о женщинах, которые забеременели во время применения солифенацина. Опыты на животных не выявили прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды. Потенциальный риск для человека неизвестен. Следует соблюдать осторожность при применении солифенацина беременным женщинам.

### *Кормления грудью.*

Нет данных по экскреции солифенацина в грудное молоко. У животных солифенацин и / или его метаболиты проникают в грудное молоко и вызывают дозозависимое недостаточность развития у новорожденных животных. Поэтому не следует применять в период кормления грудью.

## **Способ применения и дозы**

Взрослые, включая лиц пожилого возраста рекомендуемая доза - 5 мг 1 раз в сутки. Если необходимо, дозу можно повысить до 10 мг 1 раз в сутки.

*Пациенты с почечной недостаточностью:* не требуется коррекции дозы для пациентов с умеренной и средней степени тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $> 30$  мл / мин). Пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл / мин) следует с осторожностью применять препарат и применять не более 5 мг 1 раз в сутки (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Пациенты с печеночной недостаточностью:* не требуется коррекции дозы для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (показатель Чайлд-Пью от 7 до 9) следует принимать препарат с осторожностью и не превышать дозировку 5 мг 1 раз в сутки (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*При применении мощных ингибиторов цитохрома P450 3A4:* максимальная доза должна быть ограничена 5 мг при одновременном приеме с кетоконазолом или терапевтическими дозами других сильных ингибиторов изоформы цитохрома CYP3A4, например, ритонавира, нелфинавира, итраконазола (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмы»).

Препарат принимать внутрь, глотать целые таблетки, запивая жидкостью, независимо от приема пищи.

## **Дети**

Не исследовалась безопасность и эффективность применения солифенацина детям, поэтому не следует назначать этой категории пациентов.

## **Передозировка**

*Симптомы.*

Передозировка солифенацина сукцината потенциально может привести к тяжелым антихолинергических эффектов. Самая высокая доза солифенацина сукцината, принятая случайно одним пациентом, составляла 280 мг в течение 5:00, что привело к изменениям психического состояния, которые не нуждались в госпитализации.

*Лечение.* В случае передозировки следует назначать активированный уголь. Может быть полезным промывание желудка, если оно сделано в течение 1:00, но не следует вызывать рвоту.

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

- тяжелые антихолинергические эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как галлюцинации или повышенная возбудимость: лечение физостигмин или Карбахол;
- судороги или повышенную возбудимость: лечение бензодиазепинами;
- недостаточность со стороны органов дыхания: лечение - искусственная вентиляция легких;
- тахикардия: лечение бета-блокаторами;
- задержка мочеиспускания: лечение - катетеризация;
- мидриаз: лечение глазными каплями, например пилокарпином и / или размещения пациента в темной комнате.

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, аритмии, застойная сердечная недостаточность).

Побочные реакции

Препарат может вызвать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием солифенацина, которые, как правило, слабые или умеренные. Их частота зависит от дозы препарата.

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

Сообщалось о побочных реакциях, приведенные ниже, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, <1/100$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, <1/1000$ ), редко ( $\geq 1/10000, <1/10000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 2. Побочные реакции

| Классификация MedDRA               | Очень часто <sup>3</sup><br>1/10 | Часто <sup>3</sup><br>1/100, < 1/100 | Нечасто <sup>3</sup> 1/1000, < 1/100 | Редко <sup>3</sup><br>1/10.000, < 1/1000 | Очень редко <sup>3</sup><br>< 1/10000 |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                 |                                  |                                      | Инфекции мочевыводящих путей, цистит |                                          |                                       |
| Со стороны иммунной системы        |                                  |                                      |                                      |                                          |                                       |
| Нарушение питания и обмена веществ |                                  |                                      |                                      |                                          |                                       |
| Со стороны психики                 |                                  |                                      |                                      |                                          | Галлюцинации, спутанность сознания    |

|                                        |                |                                                     |                                              |                                                      |                                         |
|----------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Со стороны нервной системы             |                |                                                     | Сонливость, нарушение вкуса                  | Головокружение*, головная боль*                      |                                         |
| Со стороны органов зрения              |                | Нечеткость зрения (временное нарушение аккомодации) | сухость глаз                                 |                                                      |                                         |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы |                |                                                     |                                              |                                                      |                                         |
| Со стороны дыхательной системы         |                |                                                     | Сухость слизистой оболочки носовой полости   |                                                      |                                         |
| Со стороны пищеварительного тракта     | Сухость во рту | Запор, тошнота, диспепсия, боль в животе            | Гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость в горле | Непроходимость толстого кишечника, копростаз, рвота* |                                         |
| Со стороны пищеварительной системы     |                |                                                     |                                              |                                                      |                                         |
| Со стороны кожи и подкожных тканей     |                |                                                     | сухость кожи                                 | Зуд*, высыпания*                                     | Мультиформная эритема, крапивница, отек |

|                                                                 |  |  |                                               |                         |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|--|-----------------------------------------------|-------------------------|--|
| Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани |  |  |                                               |                         |  |
| Со стороны почек и мочевых путей                                |  |  | затрудненное мочеиспускание                   | задержка мочеиспускания |  |
| общие расстройства                                              |  |  | повышенная утомляемость, периферические отеки |                         |  |

\* ПР зафиксированы в послерегистрационный период.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 15 таблеток в блистере. По 2 блистера в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЛАБОРАТОРИОС ЛЕСВИ, С.Л.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

проспект Барселона, 69, 08970 Сан-Жуан-Деспи (Барселона), Испания.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).