

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Солифенацин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Солифенацин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: солифенацина сукцинат.

Солифенацин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг солифенацина сукцината.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Солифенацин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг солифенацина сукцината.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Солифенацин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета с надписью «EG» на одной стороне и «1» на другой стороне.

Солифенацин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета с надписью «EG» на одной стороне и «2» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Солифенацин показан взрослым в возрасте от 18 лет. Симптоматическое лечение недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных позывов к мочеиспусканию у пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые, включая пациентов пожилого возраста

По 5 мг один раз в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина > 30 мл/мин). Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) солифенацин должен назначаться с осторожностью и не следует назначать более 5 мг в сутки (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (стадия А по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) солифенацин должен назначаться с осторожностью и не следует назначать более 5 мг в сутки (см. раздел 5.2.).

Пациенты, принимающие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Максимальная доза препарата Солифенацин должна быть ограничена 5 мг, когда принимается совместно с кетоконазолом или терапевтическими дозами другого сильного ингибитора изофермента CYP3A4 (ритонавир, нелфинавир, итраконазол) (см. раздел 4.5.).

Дети

Солифенацин не показан для лечения гиперактивного мочевого пузыря у пациентов детского возраста и не должен применяться у детей (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Для приема внутрь

Солифенацин предназначен для приема внутрь, таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью. Солифенацин можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Солифенацин противопоказан пациентам с задержкой мочеиспускания, заболеваниями желудочно-кишечного тракта тяжелой степени (включая токсический мегаколон), миастенией gravis или закрытоугольной глаукомой, а также пациентам с риском развития этих заболеваний.

- Пациенты с гиперчувствительностью к солифенацину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе (см. раздел 5.2.).
- Пациенты с печеночной недостаточностью тяжелой степени (стадия С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2.).
- Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени или печеночной недостаточностью средней степени тяжести (стадия В по классификации Чайлд-Пью) при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол (см. раздел 4.5.).
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прежде чем начать лечение препаратом Солифенацин, следует установить, нет ли других причин нарушения мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевание почек). Если выявлена инфекция мочевыводящих путей, следует начать соответствующее антибактериальное лечение.

Солифенацин следует с осторожностью применять у пациентов:

- С клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, ведущей к риску развития задержки мочи.
- С желудочно-кишечными заболеваниями с обструкцией.
- С риском снижения моторики желудочно-кишечного тракта.
- С почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 30 мл в минуту) (см. разделы 4.5 и 5.2) и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (стадия В по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.5 и 5.2); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг.

- Одновременно принимающим сильный ингибитор CYP3A4, например, кетоконазол (см. разделы 4.2 и 4.5).
- С грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальным рефлюксом и пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты (например, бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит.
- С вегетативной нейропатией.

У пациентов с такими факторами риска, как существующее удлинение интервала QT и гипокалиемия, наблюдалось удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия по типу «пируэт».

Эффективность и безопасность препарата не изучена у пациентов с нейрогенной гипер-активностью детрузора мочевого пузыря.

Сообщалось о нескольких случаях ангионевротического отека с обструкцией дыхательных путей у пациентов, принимающих солифенацин. Поэтому, при возникновении ангионевротического отека, должен быть прекращен прием солифенацина и приняты соответствующие меры.

Сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций у пациентов, принимающих солифенацин. Поэтому, при возникновении анафилактической реакции, должен быть прекращен прием солифенацина и приняты соответствующие меры.

Вспомогательные вещества

В составе препарата присутствует лактоза моногидрат, поэтому не следует принимать препарат пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакологические взаимодействия

Одновременное применение других лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами может привести к более выраженным терапевтическим и нежелательным эффектам. После прекращения приема солифенацина следует сделать примерно недельный перерыв, прежде чем начинать лечение другим антихолинергическим препаратом. Терапевтический эффект может быть снижен при одновременном приеме агонистов холинергических рецепторов.

Солифенацин может снизить эффект лекарственных препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта, например - метоклопрамида и цизаприда.

Фармакокинетические взаимодействия

В исследованиях *in vitro* показано, что в терапевтических концентрациях солифенацин не ингибирует активность изоферментов CYP1A 1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4, выделенные из микросом печени человека. Поэтому маловероятно, чтобы солифенацин изменял клиренс лекарственных препаратов, метаболизируемых этими CYP-ферментами.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику солифенацина

Солифенацин метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Одновременное применение кетоконазола (200 мг в сутки), мощного ингибитора CYP3A4, вызывало двукратное увеличение AUC солифенацина, а в дозе 400 мг/сутки - трехкратное увеличение. Поэтому максимальная доза солифенацина не должна превышать 5 мг, если пациент одновременно принимает кетоконазол или терапевтические дозы других мощных ингиби-

торов изофермента CYP3A4 (например, ритонавир, нелфинавир, итраконазол). Одновременное применение солифенацина и мощных ингибиторов CYP3A4 противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или с умеренной печеночной недостаточностью.

Не изучались явления индукции ферментов на фармакокинетику солифенацина и его метаболитов, а также влияние высокоафинных субстратов изофермента CYP3A4 на действие солифенацина. Поскольку солифенацин метаболизируется при участии изофермента CYP3A4, возможны фармакокинетические взаимодействия с другими субстратами CYP3A4 с более высоким сродством (например, верапамил, дилтиазем) и с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Влияние солифенацина на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Пероральные контрацептивы

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия солифенацина и комбинированных пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Варфарин

Прием солифенацина не вызывал изменений фармакокинетики R-варфарина или S-варфарина, а также их влияния на протромбиновое время.

Дигоксин

Прием солифенацина не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет клинических данных о женщинах, которые забеременели во время приема солифенацина. Исследования на животных не выявили прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Солифенацин у беременных женщин. Применение солифенацина у беременных женщин возможно в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Нет данных об экскреции солифенацина в грудное молоко. У мышей солифенацин и/или его метаболиты экскретировались в грудное молоко и вызывали дозозависимое нарушение развития у новорожденных мышей. Применение препарата Солифенацин не рекомендуется в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Солифенацин, подобно другим антихолинергическим препаратам, может вызывать нечеткость зрительного восприятия, а также редко сонливость и чувство усталости (см. раздел 4.8), что может отрицательно сказаться на способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Солифенацин может вызывать нежелательные реакции, связанные с антихолинергическим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной степени выраженности. Частота этих нежелательных реакций зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемая нежелательная реакция препарата Солифенацин – сухость во рту. Она наблюдалась у 11% пациентов, получавших дозу 5 мг в сутки, у 22% пациентов, получавших дозу 10 мг в сутки и у 4%, получавших плацебо. Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прекращению лечения. В целом приверженность лечению

(комплаенс) была очень высока. Около 90% пациентов, получавших Солифеназин, полностью завершили курс 12-недельного лечения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

	Очень часто ($> 1/10$)	Часто ($> 1/100, < 1/10$)	Нечасто ($> 1/1000, < 1/100$)	Редко ($> 1/10000, < 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны иммунной системы						анафилактические реакции*
Нарушения метаболизма и питания						снижение аппетита*, гиперкалиемиа*
Психические нарушения					галлюцинации*, спутанность сознания*	делирий*
Желудочно-кишечные нарушения	сухость во рту	запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сухость глотки	непроходимость толстой кишки, копростаз, рвота*		илеус*, дискомфорт в области живота*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						нарушения работы печени*, изменение показателей функциональных

						печеноч- ных тестов*
Инфек- ции и инвазии			инфекция мочевы- водящих путей, цистит			
Наруше- ния со стороны нервной системы			сонли- вость, дисгев- зия (наруше- ние вкуса)	голово- круже- ние*, го- ловная боль*		
Наруше- ния со стороны органа зрения		нечеткость зрения (нарушение аккомодации)	сухость глаз			глаукома*
Наруше- ния со стороны сердца						желудоч- ковая та- хикардия по типу «пируэт»*, удлинение интервала QT (ЭКГ)*, фибрилля- ция пред- сердий*, тахикар- дия*, ощу- щение сердцебие- ния*
Общие наруше- ния и ре- акции в месте вве- дения			уста- лость, перифе- ричес- кие отеки			
Наруше- ния со стороны дыхатель- ной си- стемы, ор- ганов грудной клетки и			сухость полости носа			дисфония*

средосте- ния						
Наруше- ния со стороны кожи и подкож- ных тка- ней			сухость кожи	сыпь*, зуд*	мульти- формная эри- тема*, крапив- ница*, ангио- невроти- ческий отек*	эксфолиа- тивный дерматит*
Наруше- ния со стороны мышеч- ной, ске- летной и соедини- тельной ткани						мышечная слабость*
Наруше- ния со стороны почек и мочевы- водящих путей			затрудне- ние мочеис- пускания	задержка мочи		нарушение функции почек*

*наблюдаемые в пострегистрационном периоде

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препара-
тата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ле-
карственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых
подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную
систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского эконо-
мического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка солифенацином потенциально может привести к тяжелым антихолинер-
гическим эффектам. Самая высокая доза солифенацина, которая случайно была дана од-
ному пациенту - 280 мг в течение 5 часов. Эта доза привела к изменению психического
состояния пациента, но не потребовала госпитализации.

Лечение

В случаях передозировки следует назначить активированный уголь. Промывание желудка эффективно в течение 1 часа, но не следует вызывать рвоту. Как и в случаях передозировки других антихолинергических препаратов, симптомы следует лечить следующим образом:

- при тяжелых антихолинергических эффектах центрального действия (галлюцинации, выраженная возбудимость) - физостигмин или карбахол;
- при судорогах или выраженной возбудимости - бензодиазепины;
- при дыхательной недостаточности - искусственное дыхание;
- при тахикардии - бета-адреноблокаторы;
- при задержке мочеиспускания - катетеризация;
- при мидриаза - закапать в глаза пилокарпин и/или поместить пациента в темное помещение.

Как и в случае передозировки других антихолинергических препаратов, особое внимание следует уделять пациентам с установленным риском удлинения интервала QT (т. е. при гипокалиемии, брадикардии и при одновременном приеме препаратов, вызывающих удлинение интервала QT) и пациентам с ранее выявленными сердечными заболеваниями (например, ишемия миокарда, аритмии, застойная сердечная недостаточность).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи.

Код АТХ: G04BD08

Механизм действия

Солифенацин – это специфический конкурентный антагонист мускариновых рецепторов. Мочевой пузырь иннервируется парасимпатическими холинергическими нервами. Ацетилхолин воздействует на мускариновые рецепторы (преимущественно M₃) и вызывает сокращение детрузора. Фармакологические исследования, проводившиеся *in vitro* и *in vivo*, показали, что солифенацин является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов подтипа M₃. Также было установлено, что солифенацин имеет низкое или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам.

Фармакодинамические эффекты

Эффективность препарата Солифенацин в дозах 5 мг и 10 мг, изученная в нескольких двойных слепых, рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях на мужчинах и женщинах с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже в течение первой недели лечения и стабилизировалась на протяжении последующих 12 недель лечения. Долгосрочное открытое клиническое исследование показало, что эффективность сохраняется, как минимум, на протяжении 12 месяцев. Через 12 недель применения приблизительно 50% пациентов, страдавших от недержания мочи до лечения, перестали испытывать недержание мочи, и 35% пациентов достигли урежения частоты мочеиспусканий меньше 8 раз в сутки. Лечение синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) приводило к значимым улучшениям показателей качества жизни. Максимальный эффект препарата Солифенацин может быть выявлен через 4 недели.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 3-8 часов. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) не зависит от дозы. C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне от 5 мг до 40 мг. Абсолютная биодоступность – 90 %. Прием пищи не влияет на C_{max} и AUC

солифенацина.

Распределение

Объем распределения солифенацина после внутривенного введения составляет примерно 600 л. Солифенацин в значительной степени (около 98 %) связывается с белками плазмы, преимущественно с α_1 -кислым гликопротеином.

Биотрансформация

Солифенацин активно метаболизируется печенью, преимущественно изоферментом CYP3A4. Однако существуют альтернативные метаболические пути, посредством которых может осуществляться метаболизм солифенацина. Системный клиренс солифенацина составляет около 9,5 л/час, а конечный период полувыведения равен 45 – 68 часам. После приема препарата внутрь в плазме помимо солифенацина были идентифицированы следующие метаболиты: один фармакологически активный метаболит (4R-гидроксисолифенацин) и три неактивных (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифенацина).

Элиминация

После однократного введения 10 мг ^{14}C -меченого солифенацина спустя 26 дней около 70 % радиоактивности обнаружено в моче и 23 % в фекалиях. В моче примерно 11 % радиоактивности обнаружено в виде неизмененного активного вещества, около 18 % в виде N-оксидного метаболита, 9 % в виде 4R-гидрокси-N-оксидного метаболита и 8 % в виде 4R-гидрокси метаболита (активный метаболит).

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика солифенацина линейна в терапевтическом диапазоне доз.

Половая принадлежность

Фармакокинетика солифенацина не зависит от пола пациента.

Расовая принадлежность

Расовая принадлежность не влияет на фармакокинетику солифенацина.

Почечная недостаточность

AUC и $C_{\max}$ солифенацина у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести и средней степени тяжести незначительно отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) экспозиция солифенацина значительно выше – увеличение $C_{\max}$ составляет около 30 %, AUC – более 100 % и $t_{1/2}$ – более 60 %. Отмечена статистически значимая взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина. Фармакокинетика у пациентов, подвергающихся гемодиализу, не изучалась (см. раздел 4.3.).

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (стадия В по классификации Чайлд-Пью) величина $C_{\max}$ не меняется, AUC увеличивается на 60 %, а $t_{1/2}$ увеличивается вдвое. Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (стадия С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась (см. раздел 4.3.).

Лица пожилого возраста

Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста пациентов. Исследования показали, что экспозиция солифенацина (5 мг и 10 мг), выраженная в виде AUC, была сходной у здоровых пожилых субъектов (от 65 до 80 лет) и у здоровых молодых

субъектов (до 55 лет). Средняя скорость абсорбции, выраженная в виде t_{max} была несколько ниже, а конечный период полувыведения примерно на 20 % длиннее у пожилых людей. Эти незначительные различия не являются клинически значимыми.

Дети

Фармакокинетика солифенацина не изучалась у детей и подростков.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные стандартных доклинических исследований, а именно, фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной токсичности, не выявили каких-либо специфических рисков, связанных с препаратом, для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Солифенацин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Гипромеллоза-3сРs

Магния стеарат

Оболочка:

Опадрай желтый 02F520011 (гипромеллоза 5сР, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 6000, краситель железа оксид желтый (E172)).

Солифенацин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Гипромеллоза-3сРs

Магния стеарат

Оболочка:

Опадрай розовый 02F540006 (гипромеллоза 5сР, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 6000, краситель железа оксид красный (E172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Не требуются.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕН Фарма Рус» (ООО «ГЕН Фарма Рус»)

Юридический адрес: 121552, город Москва, проезд Островной, д. 8, помещ. 1Н

Телефон: +7 495 902 72 79

Адрес электронной почты: office@genfarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ГЕН Фарма Рус»

Почтовый адрес: 121552, город Москва, проезд Островной, д. 8

Телефон: +7 800 707 14 74

Адрес электронной почты: safety@genfarma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА