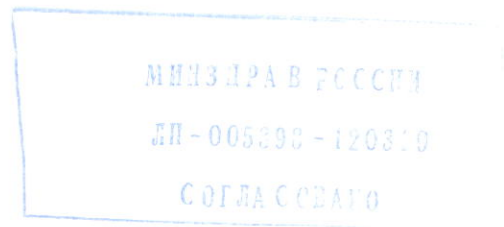


ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Соликса-Ксантис



Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Соликса-Ксантис

Международное непатентованное наименование: солифенацин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит:

действующее вещество: солифенацина сукцинат – 5,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 55,25 мг, крахмал кукурузный – 15,00 мг, тальк – 1,50 мг, магния стеарат – 0,75 мг; *пленочная оболочка:* опадрай желтый ОУ 32823 – 2,0 мг (гипромеллоза 6сР Е464 – 1,2500 мг, титана диоксид Е171 – 0,5688 мг, макрогол 400 – 0,1250 мг, краситель железа оксид желтый Е172 – 0,0560 мг, краситель железа оксид красный Е172 – 0,0002 мг).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

действующее вещество: солифенацина сукцинат – 10,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 110,50 мг, крахмал кукурузный – 30,00 мг, тальк – 3,00 мг, магния стеарат – 1,50 мг; *пленочная оболочка:* опадрай белый 03В28796 – 3,60 мг, (гипромеллоза 6сР Е464 – 2,2500 мг, титана диоксид Е171 – 1,1250 мг, макрогол 400 – 0,2250 мг), опадрай коричневый 02F 23883 – 0,40 мг (гипромеллоза 5 сР Е464 – 0,2374 мг, титана диоксид Е171 – 0,0895 мг, макрогол 6000 – 0,0475 мг, краситель железа оксид желтый Е172 – 0,0128 мг, краситель железа оксид красный Е172 – 0,0128 мг).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи, спазмолитическое средство.

КОД АТХ: G04BD08

Фармакологические свойства

Механизм действия

Солифенацин – это специфический конкурентный антагонист мускариновых рецепторов. Мочевой пузырь иннервируется парасимпатическими холинэргическими нервами. Ацетилхолин воздействует на мускариновые рецепторы (преимущественно M_3) и вызывает сокращение детрузора. Фармакологические исследования, проводившиеся *in vitro* и *in vivo*, показали, что солифенацин является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов подтипа M_3 . Также было установлено, что солифенацин имеет низкое сродство или отсутствие такового к различным другим рецепторам и ионным каналам.

Фармакодинамика

Клинический эффект солифенацина в дозах 5 мг и 10 мг наблюдается уже в течение первой недели лечения и стабилизируется на протяжении последующих 12 недель лечения. Эффективность сохраняется, как минимум, на протяжении 12 месяцев. Максимальный эффект солифенацина наблюдается через 4 недели после начала терапии.

Фармакокинетика

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 (AUC) зависимости концентрации от времени увеличиваются пропорционально повышению дозы от 5 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 крови, преимущественно с α_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм: 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

(4R-гидроксисолифенацин) и три неактивных (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифенацина).

Выведение: после однократного введения 10 мг ^{14}C -меченого солифенацина спустя 26 дней около 70% радиоактивности было 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). Фармакокинетика солифенацина линейна в терапевтическом диапазоне доз.

Особенности фармакокинетики у отдельных категорий пациентов

Возраст: нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста пациента. Исследования показали, что экспозиция солифенацина (5 и 10 мг), выраженная в виде AUC, была сходной у здоровых пожилых добровольцев (от 65 до 80 лет) и у здоровых молодых добровольцев (<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.

Фармакокинетика солифенацина не определялась у детей и подростков.

Пол: фармакокинетика солифенацина не зависит от пола пациента.

Раса: расовая принадлежность не влияет на фармакокинетику солифенацина.

Почечная недостаточность: AUC и $C_{\max}$ солифенацина у пациентов с почечной недостаточностью легкой 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.

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%, $T_{1/2}$ увеличивается вдвое. Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не определялась.

Показания к применению

Симптоматическое лечение недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных позывов к мочеиспусканию у пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

Противопоказания

- задержка мочеиспускания;
- тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон);
- миастения gravis;
- закрытоугольная глаукома;
- гиперчувствительность к солифенацину или любому из вспомогательных веществ;
- проведение гемодиализа;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- почечная недостаточность тяжелой степени или печеночная недостаточность средней степени тяжести при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Перед началом терапии солифенацином следует исключить другие причины учащенного мочеиспускания (хроническая сердечная недостаточность или заболевания почек). При выявлении инфекции мочевых путей следует провести соответствующую антибактериальную терапию. Соблюдение мер предосторожности при применении солифенацина требуется у пациентов:

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

- одновременно принимающим сильный ингибитор изофермента CYP3A4, например, кетоконазол;
- с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальным рефлюксом или пациентам, одновременно принимающим лекарственные препараты (например, бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит;
- с вегетативной нейропатией;
- у женщин в период беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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. Применять солифенацин в период беременности можно только в случае если польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Нет данных о проникновении солифенацина в грудное молоко человека. В исследованиях на животных было выявлено, что солифенацин и/или его метаболиты проникали в молоко лактирующих мышей. Применение солифенацина противопоказано в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Взрослые, включая пожилых

По 5 мг один раз в сутки внутрь, целиком, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в сутки.

Дети

Безопасность и эффективность солифенацина у детей не изучены, в связи с чем, применение препарата Соликса-Ксантис у детей противопоказано.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина > 30 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) препарат Соликса-Ксантис должен применяться под тщательным медицинским наблюдением и в дозе не более 5 мг в сутки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (стадия В по классификации Чайлд-Пью) препарат Соликса-Ксантис должен применяться под тщательным медицинским наблюдением и в дозе не более 5 мг в сутки.

Пациенты, получающие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

При совместном применении солифенацина с кетоконазолом или терапевтической дозой другого сильного ингибитора изофермента CYP3A4, такого как нелфинавир итраконазол, максимальная суточная доза препарата Соликса-Ксантис не должна превышать 5 мг.

Побочное действие

Применение солифенацина может вызывать нежелательные реакции, связанные с его антихолинергическим действием, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота этих нежелательных реакций зависит от дозы солифенацина. Наиболее часто отмечаемая нежелательная реакция солифенацина – 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 прерыванию лечения.

Классификация частоты возникновения нежелательных реакций представлена в соответствии с рекомендациями ВОЗ: очень часто ($>1/10$); часто (от $>1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $>1/1000$ до $<1/100$); редко (от $>1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко (от $<1/10\,000$); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

	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 (частота не может быть установлена из имеющихся данных)
Нарушения со стороны иммунной						анафилакти- ческие реакции*

системы						
Нарушения со стороны обмена веществ и питания						снижение аппетита*, гиперкалиемия
Нарушения психики					галлюцинации*, спутанность сознания*	делирий*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	сухость во рту	запор, тошнота, диспепсия, боль в животе	гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, сухость глотки	толстокишечная непроходимость, копростаз, рвота*		илеус*, дискомфорт в области живота*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						нарушения работы печени*, изменение показателей функциональных проб печени*
Инфекционные и паразитарные заболевания			инфекция мочевыводящих путей, цистит			
Нарушения со стороны нервной системы			сонливость, дисгевзия (нарушение вкуса)	головокружение*, головная боль*		
Нарушения со стороны органа зрения		нечеткость зрения (наруше-	сухость слизистой оболочки			глаукома*

		ние аккомодации)	глаз			
Нарушения со стороны сердца						желудочковая тахикардия по типу «пируэт»*, удлинение интервала QT (ЭКГ)*, фибрилляция предсердий*, тахикардия*, ощущение сердцебиения*
Общие расстройства и нарушения в месте введения			усталость, периферические отеки			
Нарушения дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			сухость полости носа			дисфония*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			сухость кожи	сыпь*, зуд*	многоформная эритема*, крапивница*, ангионевротический отек*	экссудативный дерматит*
Нарушения со стороны						мышечная слабость*

скелетно-мышечной и соединительной ткани						
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			затруднение мочеиспускания	задержка мочи		почечная недостаточность*

* наблюдались в пострегистрационном периоде применения солифенацина

Сообщение о нежелательных реакциях. Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях после авторизации препарата на рынке очень важны, поскольку компания проводит непрерывный мониторинг соотношения риск/польза.

Передозировка

Передозировка солифенацином потенциально может привести к тяжелым антихолинергическим эффектам. Самая высокая доза солифенацина, которая случайно была принята одним пациентом – 280 мг в течение 5 часов. Эта доза привела к изменению психического состояния пациента, но не потребовала госпитализации. В случаях передозировки следует назначить активированный уголь, промывание желудка эффективно в течение часа, но не следует вызывать рвоту. Как и в случаях передозировки других антихолинергических средств, симптомы следует лечить следующим образом:

- при тяжелых антихолинергических эффектах центрального действия (галлюцинации, выраженная возбудимость) – карбахол;
- при судорогах или выраженной возбудимости – бензодиазепины;
- при дыхательной недостаточности – искусственное дыхание;
- при тахикардии – бета-блокаторы;
- при острой задержке мочи – катетеризация;
- при мидриазае – закапывать в глаза пилокарпин и/или поместить больного в темное помещение.

Как и в случае передозировки другими антихолинергическими препаратами, 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 (ишемия миокарда, аритмии, хроническая сердечная недостаточность).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакологическое взаимодействие

Сопутствующее лечение лекарственными средствами с антихолинергическими свойствами может привести к более выраженному фармакологическому действию и нежелательным реакциям. После прекращения приема солифенацина следует сделать примерно недельный перерыв, прежде чем начинать лечение другим антихолинергическим препаратом. Фармакологическое действие может быть снижено при одновременном приеме агонистов холинергических рецепторов. Солифенацин может снизить действие лекарственных препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта, например – метоклопрамида.

Фармакокинетическое взаимодействие

Исследования *in vitro* показали, что в терапевтических концентрациях солифенацин не ингибирует изоферменты CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4, выделенные из микросом печени человека. Поэтому маловероятно, что солифенацин изменит клиренс лекарственных средств, метаболизируемых этими CYP-ферментами.

Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику солифенацина

Солифенацин метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременное введение кетоконазола (200 мг в сутки), сильного ингибитора изофермента CYP3A4, вызывало двукратное увеличение AUC зависимости концентрации от времени 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 сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких, как ритонавир, нелфинавир, итраконазол). Совместное применение солифенацина и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Не изучались явления индукции ферментов на фармакокинетику солифенацина и его метаболитов, а также влияние высокоафинных субстратов изофермента CYP3A4 на действие солифенацина.

Поскольку солифенацин метаболизируется изоферментом CYP3A4, возможны фармакокинетические взаимодействия с другими субстратами изофермента CYP3A4 с более высоким сродством (верапамил, дилтиазем) и с индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Влияние солифенацина на фармакокинетику других лекарственных средств

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 или их влияния на протромбиновое время.

Дигоксин: прием солифенацина не оказывал влияния на фармакокинетику дигоксина.

Особые указания

У пациентов с такими факторами риска, как существующее удлинение интервала QT и гипокалиемия, наблюдались удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия по типу «пируэт». Эффективность и безопасность не изучались у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Было выявлено несколько случаев ангионевротического отека с обструкцией дыхательных путей у пациентов, принимающих солифенацин. Поэтому, при возникновении ангионевротического отека, должен быть прекращен прием солифенацина и приняты соответствующие меры.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

По 10 таблеток в оПА/Ал/ПВХ/Ал блистер.

По 1, 2, 3, 5, 6, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Ксантис Фарма Лимитед», Кипр.

Производитель

«Санека Фармасьютикалс а.с.»,

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика.

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Ксантис Фарма»,

Россия, 117335, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 58.

Тел.: +7 (495) 970-07-50

Директор по регуляторным и медицинским вопросам

ООО «Ксантис Фарма»



Сергеев А.В.