

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СОЛІЦИН
(SOLICIN)

Склад:

Діючі речовини: соліфенацину сульфат;

1 таблетка містить соліфенацину сульфату 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль

прежелатинізований, магній стеарат;

плівкове покриття *Oralbu yellow 02F220022 для таблеток 5 мг*: гіпроменоза, титану діоксид

(Е 171), макрогол 8000, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172);

плівкове покриття *Oralbu pink 02F240016 для таблеток 10 мг*: гіпроменоза, титану діоксид

(Е 171), макрогол 8000, тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, покриті плівковою оболонкою.

Основні фармакологічні властивості: таблетки 5 мг - світло-жовті круглі двоопуклі таблетки,

покриті плівковою оболонкою;

таблетки 10 мг - світло-рожеві круглі двоопуклі, з рискою з одного боку та гладкі з другого

боку таблетки, покриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в урології. Засоби для лікування
частого сечовипускання та нетримання сечі. Код АТХ G04B D08.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Соліфенацин є конкурентним, специфічним антагоністом холінергічних рецепторів. Сечовий
міхур іннервується парасимпатичними холінергічними нервами. Ацетилахолін скорочує гладкі
м'язи дотуратора, випивачки на мускаринні рецептори, що переважно представлені М3
підтипом.

У дослідженнях in vitro та in vivo було встановлено, що соліфенацин є конкурентним
специфічним антагоністом холінергічних рецепторів переважно М3 підтипу. Також було
встановлено, що соліфенацин має слабку спорідненість або відсутність спорідненості з іншими
рецепторами і тестовими іонними каналами.

Ефективність препарату, яку визначали у кількох подвійних сліпких рандомізованих
контрольованих клінічних дослідженнях у чоловіків та жінок із синдромом гіперактивного
сечового міхура, спостерігалася вже на 1-му тижні лікування та стабілізувалася протягом
наступних 12 тижнів лікування. У відкритих дослідженнях при тривалому застосуванні
показано, що ефективність підтримується протягом подальшого 12 місяців.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після прийому таблеток максимальна концентрація соліфенацину у плазмі крові
(C_{max}) досягається через 3-6 годин. Час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) не
залежить від дози препарату. C_{max} та площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC)
збільшуються пропорційно підвищенню дози від 5 до 40 мг. Абсолютна біодоступність
становить приблизно 98 %. Виважено їжі не впливає на значення C_{max} та AUC соліфенацину.

Розподіл. Соліфенацин зв'язується з білками (приблизно 98 %) зв'язується з білками плазми крові,
головним чином з α₁-глікопротеїном.

Метаболізм. Соліфенацин значною мірою метаболізується у печінці, головним чином
цітхотромом R450 3A4 (CYP3A4). Системний кліренс соліфенацину становить приблизно

9.5 літрів/хв, а кліренс період його напіввиведення становить 45-60 годин. Після
перорального прийому препарату у плазмі крові, крім соліфенацину, був ідентифікований
один фармакологічно активний (4R-гідроксисоліфенацин) і три неактивні метаболіти (N-
гідроксид, N-оксид і 4R-гідроксис-N-оксид соліфенацину).

Екскреція. Після одноразового застосування 10 мг [¹⁴C]-міченого соліфенацину приблизно
70 % радіоактивної мітки було виявлено у сечі 23 % - у фекаліях. У сечі приблизно 11 %
радіоактивної мітки виявлено у вигляді неміченої активної речовини, приблизно 10 % - у
вигляді метаболіту N-оксиду, 9 % - у вигляді метаболіту 4R-гідроксис-N-оксиду та 8 % - у
вигляді 4R-гідроксисметаболіту (активний метаболіт).

Дозови залежність. У порівнянні терапевтичних доз фармакокінетика препарату є лінійною.

Особливості фармакокінетики в окремих категоріях пацієнтів.

Вік. Немає необхідності коригувати дозу залежно від віку зворни. Дослідження показали, що
AUC соліфенацину (5 і 10 мг) була подібною у здорових добровольців літнього віку (від 65 до
80 років) і у здорових добровольців молодого та зрілого віку (< 55 років). Середня швидкість
абсорбції, виражена у вигляді t_{max}, була дещо нижчою, а кліренсний період напіввиведення (t_{1/2}) -
приблизно на 20 % триваліший у пацієнтів літнього віку. Ці незначні відмінності не є клінічно
значущими.

Фармакокінетика соліфенацину не визначалася у дітей та підлітків.

Спад. Фармакокінетика соліфенацину не залежить від статі пацієнта.

Раса. Раса не впливає на фармакокінетику соліфенацину.

Ниркова недостатність. AUC та C_{max} соліфенацину у пацієнтів із нирковою недостатністю
легкого та середнього ступеня тяжкості незначно відрізнялися від відомих показників у
здорових добровольців. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну
≤ 30 мл за хвилину) AUC соліфенацину значно вище - збільшення C_{max} становить приблизно

30 %, AUC₀₋₁₀₀ - понад 100 %, а період напіввиведення t_{1/2} - понад 60 %. Відзначений статистично
зв'язаний зв'язок між кліренсом креатиніну і кліренсом соліфенацину.

Фармакокінетика у пацієнтів, які піддаються гемодіалізу, не визначалася.

Печінкова недостатність. У пацієнтів із незначною недостатністю середнього ступеня
тяжкості (показник Чайлда-Пью від 7 до 9) значення C_{max} не змінюється, AUC зростає на 60 %,
період напіввиведення t_{1/2} збільшується вдвічі. Фармакокінетика у пацієнтів із тяжкою
печінковою недостатністю не визначалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування ургентного (імперативного) нетримання сечі також частого
сечовипускання, а також ургентних (імперативних) позивів до сечовипускання, характерних
для пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура.

Протипоказання.

Препарат протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної речовини або до
будь-якої з допоміжних речовин препарату; пацієнтам із затримкою сечовипускання; із
тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон); із
містеним гравіс чи із захворілою шлунковою та пацієнтам із ризиком розвитку цих
станів; при проведенні гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»); із тяжкою печінковою
недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика»); пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю
або печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які перебувають на лікуванні
сильними інгібіторами цитохрому CYP3A4, наприклад етоконазолом (див. розділ «Взаємодія з
іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакологічні взаємодії.
Одновременний прийом інших лікарських засобів з антикоагулянтними властивостями може призвести до більш виражених терапевтичних і небажаних ефектів. Після припинення прийому софосбувіру слід зважити приблизно тажкову череру, перш ніж починати лікування іншими антикоагулянтними препаратами. Терапевтичний ефект софосбувіру може бути знижений при одночасному прийомі агоністів холінергічних рецепторів. Софосбувір може знижувати ефект лікарських засобів, які стають їхньою моторику шлунково-кишкового тракту, наприклад метоклопраміду і циметиду.
Фармакокінетичні взаємодії.

Дослідження *in vitro* показали, що софосбувір у терапевтичних концентраціях не пратирує ізоферменти CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 або 3A4, виділені з мікросом печінки людини. Тому малоімовірно, що софосбувір змінить кліренс лікарських засобів, що метаболізуються цими CYP-ферментами.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику софосбувіру.
Софосбувір метаболізується ізоферментом CYP3A4. Одноразове застосування метоклопраміду (200 мг на добу), сильного інгібітора ізоферменту CYP3A4, викликало двократне збільшення AUC софосбувіру, а в дозі 400 мг на добу - трикратне збільшення. Тому максимальна доза софосбувіру не повина перевищувати 5 мг при одночасному застосуванні з метоклопрамідом або терапевтичними дозами інших сильних інгібіторів ізоферменту CYP3A4, таких як ритонавір, нелфінавір, транексам (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одноразове застосування софосбувіру та сильного інгібітора ферменту CYP3A4 протипоказане пацієнтам із тяжкою нирковою або погано вираженою печінковою недостатністю.
Не досліджували вплив індукції ферментів на фармакокінетику софосбувіру та його метаболітів, а також вплив високондінних субстратів ізоферменту CYP3A4 на AUC софосбувіру. Особливі софосбувіру метаболізується ізоферментом CYP3A4, можливі фармакокінетичні взаємодії з іншими субстратами ізоферменту CYP3A4 з більш високою специфічністю (наприклад, верапаміл, дігетименон) та з індукторами ізоферменту CYP3A4 (наприклад, рифампіцином, феїтоном, карбамазепіном).

Вплив софосбувіру на фармакокінетику лікарських засобів.

Пероральні контрацептиви.
Не виявлено фармакокінетичної взаємодії софосбувіру і комбінованих пероральних контрацептивів (етинілестрадіол/левоноргестрел).

Варфарин.

Прийом софосбувіру не викликає змін фармакокінетики R-варфарину чи S-варфарину або їх впливу на протромбінний час.

Дигоксин.

Прийом софосбувіру не впливає на фармакокінетику дигоксину.

Особливості застосування.

Перш ніж почати лікування софосбувіром, необхідно встановити вмірності інших причин частого сечовипускання (серцева недостатність або захворювання нирок). Якщо виявлено інфекція сечовивідних шляхів, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію.

Препарат необхідно приймати з обережністю пацієнтам:

- із клінічно значущою обструкцією кишкового отвору сечового міхура, що призводить до ризику затримки сечовипускання;
 - із шлунково-кишковими обструктивними захворюваннями;
 - із ризиком зниження моторики шлунково-кишкового тракту;
 - із тяжкою нирковою (кліренс креатиніну < 30 мл за хвилину) та печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (показник Чайлда-Пью від 7 до 9) (див. розділ «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»); домі для цих пацієнтів не мають перевищувати 5 мг;
 - при одночасному прийомі сильних інгібіторів CYP3A4, наприклад кетоконазолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);
 - із тяжкою стравохідною отвору шлунком та/або шлунково-стравохідним рефлюксом та/або тим, що одночасно приймає лікарські засоби (такі як бісфосфонати), які можуть спричинити або посилили езофгіт;
 - вегетативною нейронією.

У пацієнтів із факторами ризику, такими як раніше зареєстрований синдром подовження інтервалу QT та гіпокаліємія, спостерігалися подовження інтервалу QT і тріпотіння меретельня шлуночків (*torsade de pointes*). Безпека та ефективність застосування препарату не досліджені для хворих із підвищеною активністю сфінктера шлункового положення.

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, Lapp-дефіцитом лактази або з галактозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати препарат. Погодженість про деяких видах ангіонегативного набуту і обструктивних дилаталь шляхів у пацієнтів, які приймають софосбувір, тому, при виявленні ангіонегативного набуту прийом софосбувіру слід припинити і жодні клінічних заходів або припинити необхідне лікування.

У деяких пацієнтів, які застосовували софосбувір, спостерігалися анафілактичні реакції. При виявленні анафілактичної реакції прийом софосбувіру слід припинити та жодні відповідних заходів або призначити належне лікування. Максимальний ефект препарату досягається не раніше ніж через 4 тижні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає клінічних даних про жінок, які завагітнали під час застосування софосбувіру. Дослід на тваринах не виявили прямої тератогенної дії на фертильність, розвиток ембріона/плода або пологів. Потенційний ризик немовляти. Слід дотримуватися обережності при призначенні даного препарату вагітним жінкам.

Період годування груддю.

Немає даних щодо екскреції софосбувіру у грудне молоко. У жінок софосбувір та/або його метаболіти проникають у молоко і спричиняють подальшу затримку росту у новонароджених дітей. Застосування препарату не рекомендується у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки софосбувір, подібно до інших антикоагулянтних препаратів, може викликати нечіткість зорового сприйняття, а також (рідко) сонливість і відчуття втоми (див. розділ «Побічні реакції»), прийом препарату може негативно позначитися на здатності керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, включаючи осіб літнього віку: рекомендована доза - 5 мг препарату 1 раз на добу. Якщо необхідно, дозу можна підвищити до 10 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам з нирковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з легкими і середнім ступенем тяжкості ниркової недостатності (кліренс креатиніну > 30 мл/хв).

Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) софосбувір слід призначати з обережністю і не більше 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнтам з печінковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнта з легкою печінковою недостатністю. Пацієнтам із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (показник Чайлда-Пью від 7 до 9) слід приймати препарат з обережністю і не перевищувати дозування 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

При застосуванні покривних інгібіторів шлункового R450 3A4: максимальна доза препарату повинна бути обмежена 5 мг при одночасному прийомі з кетоконазолом або терапевтичними дозами інших сильних інгібіторів ізоферменту CYP3A4, наприклад ритонавіру, нелфінавіру, транексамолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікарський засіб приймати перорально, ковтати цілу таблетку, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі.

Діти.

Безпека і ефективність застосування софосбувіру у дітей не вивчені, тому не слід застосовувати препарат дітям.

Передозування.

Симптоми.

Передозування софосбувіру суцільною може призвести до тяжких антикоагулянтних ефектів. Найвища доза софосбувіру суцільною, прийнята відомою особою пацієнтом, становила 280 мг протягом 5 годин, що призвело до зміни психічного стану пацієнта, але не потребувало госпіталізації.

Лікування. У випадку передозування софосбувіру суцільною пацієнту необхідно приймати активне вугілля. Промивання шлунка ефективно при виконанні протягом години, але не слід викликати блювоту.

Як і у випадках передозування іншими антикоагулянтними засобами, симптоми слід лікувати таким чином:

- при тяжких антикоагулянтних ефектах центральної дії (галопанції, виражена збудливість) - флосетинілі або карбонат;
- при судорож або вираженій збудливості - бензодіазепін;
- при дилаталь недостатності - штучна вентиляція легень;
- при тахикардії - бета-блокатори;
- при гострій затримці сечі - катетеризація;
- при мідріазі - закапування в очі пілокарпіну та/або затемнення приміщення, де знаходиться хворий.

Як і у випадках передозування іншими антикоагулянтними препаратами, особливу увагу слід приділяти пацієнтам зі встановленим ризиком подовження інтервалу QT (тобто при гіпокаліємії, брадикардії і/або одночасному прийомі препаратів, що викликають подовження інтервалу QT) і пацієнтам з раніше виявленими серцевими захворюваннями (шиямі міокарда, артрії, застійна серцева недостатність).

Побічні реакції.

Препарат може викликати побічні ефекти, пов'язані з антикоагулянтною дією софосбувіру, які зазвичай слабкі або помірні, їх частота залежить від дози препарату.

Найчастіше побічне явище - суціль у роті. Вираженість суціль у роті зазвичай була слабкою і тільки у позначених випадках призвело до припинення лікування.

Для оцінки побічних реакцій було використано наступну частоту їх проявів: дуже часто (> 1/10); часто (від < 1/10 до < 1/10); нечасто (від < 1/100 до < 1/100); рідко (від < 1/1000 до < 1/10000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (неможливо визначити з наявних даних).

Інфекції та інвазії.

Нечасто: інфекції сечовивідних шляхів, цистит.

Безпечні системи.

Частота невідома: анафілактична реакція.

Метаболічні розлади та порушення профілі.

Частота невідома: зниження апетиту, гіперкаліємія.

Голова.

Дуже рідко: галаціпації, спутаність свідомості.

Частота невідома: марення.

Нервові системи.

Нечасто: сонливість, порушення смаку.

Рідко: захворювання, головний біль.

Органи жору.

Часто: нечіткість зору.

Нечасто: суціль очей.

Частота невідома: глаукома.

Серцево-судинні системи.

Частота невідома: *torsade de pointes*, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, брадикардія передсердя, відчуття серцебиття, тахикардія.

Дихальні системи.

Нечасто: суціль слизової оболонки носової порожнини.

Частота невідома: диспнея.

Шлунково-кишкові системи.

Дуже часто: суціль у роті.

Часто: запор, нудота, диспепсія, біль у животі.

Нечасто: гастроезофагеальний рефлюкс, суціль у глотці.

Рідко: нерегулярність тогостого кашечки, кислотна блювотина.

Частота невідома: кишкова непрохідність, абдомінальний дискомфорт.

Гепатобіліарні системи.

Частота невідома: порушення функцій печінки, порушення у даних лабораторних досліджень печінкових проб.

Шкіра та підшкірні клітковини.

Нечасто: суціль шкіри.

Рідко: свербіж, висипання.

Дуже рідко: мультиформна еритема, кропив'янка, набряк Квінке.

Частота невідома: екзофоліативний дерматит*.

Кліткові й жовні системи та слизові тканини.

Частота невідома: м'язова слабкість.

Нирки та сечовивідні шляхи.

Нечасто: утруднене сечовипускання.

Рідко: затримка сечовипускання.

Частота невідома: ниркова недостатність.

Залежні прояви при реакції у місці введення.

Нечасто: підвищена втомлюваність, периферичний набряк.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після рестарту лікування засобу має незначені значення. Не дай змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику при застосуванні лікарського засобу. Співробітники у галузі охорони здоров'я повинні подати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності.
3 роки.

Умови зберігання.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.
По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 03134, м. Київ, вул. Мери, 17.