ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІГІСЕМ

(NIGISEM)

Склад:

діюча речовина: соліфенацину сукцинат;

1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; гіпромелоза (гідрокси-пропілметилцелюлоза); магнію стеарат;

оболонка для таблеток по 5 мг: суміш для плівкового покриття Opadry II Yellow: лактоза, моногідрат; гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (Е 171); триацетин; заліза оксид жовтий (Е 172);

оболонка для таблеток по 10 мг: суміш для плівкового покриття Opadry Pink: тальк; гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для таблеток по 5 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світло-жовтого кольору;

для таблеток по 10 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою світло-рожевого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Соліфенацин є конкурентним специфічним антагоністом холінергічних рецепторів. Сечовий міхур іннервується парасимпатичними холінергічними нервами. Ацетилхолін скорочує гладкі м'язи детрузора, впливаючи на мускаринові рецептори, що переважно представлені підтипом M_3.

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було встановлено, що соліфенацин є конкурентним специфічним антагоністом холінергічних рецепторів переважно підтипу M_3. Також було встановлено, що соліфенацин має слабку спорідненість або відсутність спорідненості з іншими рецепторами і тестованими іонними каналами.

Відомо, що ефективність препарату, яку вивчали у кількох подвійно сліпих 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 щонайменше 12 місяців.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після прийому таблеток максимальна концентрація соліфенацину у плазмі крові (C_{max}) досягається через 3–8 годин. Значення часу досягнення максимальної концентрації (t_{max}) не залежить від дози препарату. Значення C_{max} і площі під кривою (AUC) збільшуються пропорційно до дози у діапазоні від 5 мг до 40 мг. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Вживання їжі не впливає на значення C_{max} та AUC соліфенацину.

Розподіл. Соліфенацин значною мірою (майже 98 %) зв'язується з білками плазми крові, головним чином з α_1-кислим глікопротеїном.

Метаболізм. Соліфенацин значною мірою метаболізується у печінці, головним чином цитохромом Р450 3А4 (CYP3A4). Системний кліренс соліфенацину становить приблизно 9,5 л/годину, і термінальний період його напіввиведення становить 45–68 годин. Після перорального прийому препарату у плазмі крові, крім соліфенацину, був ідентифікований один фармакологічно активний (4R-гідроксисоліфенацин) і три неактивні метаболіти (N-глюкуронід, N-оксид і 4R-гідрокси-N-оксид соліфенацину).

Екскреція. Після одноразового застосування 10 мг [^{14}C-міченого]- соліфенацину приблизно 70 % радіоактивної мітки виявляється у сечі і 23 % – у фекаліях. У сечі приблизно 11 % радіоактивної мітки виводиться у вигляді незміненої активної субстанції; приблизно 18 % – у вигляді метаболіту N-оксиду, 9 % – у вигляді метаболіту 4R-гідрокси-N-оксиду і 8 % – у вигляді 4R-гідроксиметаболіту (активний метаболіт).

Дозова залежність. У проміжку терапевтичних доз фармакокінетика лікарського засобу є лінійною.

Особливості фармакокінетики в окремих категорій пацієнтів.

Вік. Немає необхідності коригувати дозу залежно від віку хворих. Дослідження показали, що експозиція соліфенацину (5 мг і 10 мг), виражена показником AUC, була подібною у здорових добровольців літнього віку (віком 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 кінцевий період напіввиведення – приблизно на 20 % триваліший у пацієнтів літнього віку. Ці незначні відмінності не є клінічно значущими.

Фармакокінетику соліфенацину не вивчали у дітей та підлітків.

Стать. Фармакокінетика соліфенацину не залежить від статі пацієнта.

Раса. Расова приналежність не впливає на фармакокінетику соліфенацину.

Ниркова недостатність. AUC та C_{max} соліфенацину у пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю незначно відрізняються від відповідних показників у здорових добровольців. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну $\leq$ 30 мл за хвилину) експозиція соліфенацину значно вища – збільшення C_{max} становить приблизно 30 %, AUC – понад 100 % та період напіввиведення – понад 60 %. Відзначений статистично значущий взаємозв'язок між кліренсом креатиніну і кліренсом соліфенацину. Фармакокінетику у пацієнтів, які проходили гемодіаліз, не вивчали.

Печінкова недостатність. У пацієнтів із помірною печінковою недостатністю (показник за шкалою Чайлда – П'ю 7–9) значення C_{max} не змінюється, AUC зростає на 60 % та період напіввиведення збільшується вдвічі. Фармакокінетику у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

– Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

– пацієнтам із затримкою сечовипускання, із тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон), із міастенією гравіс чи із закритокутовою глаукомою та пацієнтам із ризиком розвитку цих станів;

– при проведенні гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»);

– пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»);

– пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього

ступеня тяжкості, які перебувають на лікуванні сильними інгібіторами цитохрому CYP3A4, наприклад кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакологічні взаємодії.

У разі одночасного прийому інших лікарських засобів з антихолінергічними властивостями можуть спостерігатися виразніші терапевтичні ефекти, а також небажані ефекти. Після припинення застосування препарату Нігісем до прийому наступних лікарських засобів антихолінергічної терапії необхідно витримати приблизно однотижневий інтервал. Терапевтичний ефект соліфенацину може зменшитися при супутньому застосуванні агоністів холінергічних рецепторів. Соліфенацин може знижувати ефект лікарських засобів, які стимулюють перистальтику шлунково-кишкового тракту, таких як метоклопрамід і цизаприд.

Фармакокінетичні взаємодії.

Дослідження *in vitro* показало, що соліфенацин у терапевтичних концентраціях не пригнічує мікросоми печінки CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 чи 3A4. Таким чином, малоймовірно, що соліфенацин впливає на кліренс лікарських засобів, що метаболізуються ферментами CYP.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику соліфенацину.

Соліфенацин метаболізується ферментом CYP3A4. Одночасне застосування кетоконазолу (200 мг/добу), сильного інгібітора CYP3A4, призводило до двократного підвищення AUC соліфенацину, тоді як прийом кетоконазолу в дозі 400 мг/добу спричиняє підвищення AUC соліфенацину в 3 рази. Таким чином, максимальну дозу препарату Нігісем необхідно обмежити до 5 мг при одночасному застосуванні з кетоконазолом чи з терапевтичними дозами інших активних інгібіторів ферменту CYP3A4 (наприклад, ритонавіру, нелфінавіру, ітраконазолу) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування соліфенацину та сильного інгібітора ферменту CYP3A4 протипоказане пацієнтам із тяжкою нирковою або помірно вираженою печінковою недостатністю.

Не досліджували вплив ферментів індукції на фармакокінетику соліфенацину і його метаболітів, а також дію субстратів з підвищеною спорідненістю CYP3A4 та його метаболітів на експозицію соліфенацину. Оскільки соліфенацин метаболізується ферментом CYP3A4, фармакокінетичні взаємодії можливі з іншими субстратами цього ферменту, що мають підвищену спорідненість (наприклад, із верапамілом, дилтіаземом), та з індукторами ферменту CYP3A4 (наприклад, із рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном).

Вплив соліфенацину на фармакокінетику лікарських засобів.

Пероральні контрацептиви. Прийом лікарського засобу не впливає на фармакокінетичну взаємодію соліфенацину з комбінованими пероральними контрацептивами (етинілестрадіол/ левоноргестрел).

Варфарин. Прийом лікарського засобу не впливає на фармакокінетичну взаємодію *R*-варфарину чи *S*-варфарину або його вплив на протромбіновий час.

Дигоксин. Прийом лікарського засобу не впливає на фармакокінетику дигоксину.

Особливості застосування.

Перед початком застосування лікарського засобу Нігісем необхідно встановити імовірність інших причин частого сечовипускання (серцева недостатність або захворювання нирок). Якщо виявлена інфекція сечовивідних шляхів, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію.

Лікарський засіб необхідно приймати з обережністю пацієнтам:

– із клінічно значущою обструкцією вихідного отвору сечового міхура, що призводить до ризику затримки сечовипускання;

– зі шлунково-кишковими обструктивними захворюваннями;

– із ризиком зниження моторики шлунково-кишкового тракту;

– із тяжкою нирковою (кліренс креатиніну $\leq$ 30 мл/хв) та помірною печінковою (показник за шкалою Чайлда – П'ю 7–9) недостатністю (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»); дози для цих пацієнтів не мають перевищувати 5 мг;

– при одночасному прийомі сильних інгібіторів CYP3A4, наприклад кетоконазолу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»);

– із грижею стравохідного отвору діафрагми та/або шлунково-стравохідним рефлюксом та/або тим, хто одночасно приймає лікарські засоби (такі як бісфосфонати), які можуть спричинити або посилити езофагіт;

– з вегетативною нейропатією.

У пацієнтів із факторами ризику, такими як раніше зареєстрований синдром подовження інтервалу QT, та гіпокаліємією спостерігалося подовження інтервалу QT і тріпотіння/мерехтін- ня шлуночків *(torsade de pointes).*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу не досліджена для хворих із підвищеною активністю сфінктера нейрогенного походження.

У деяких пацієнтів, які застосовували соліфенацину сукцинат, повідомлялося про ангіоневротичний набряк з обструкцією дихальних шляхів. При виникненні набряку Квінке лікування соліфенацину сукцинатом слід припинити та вжити відповідних заходів або призначити належне лікування.

У деяких пацієнтів, які застосовували соліфенацину сукцинат, спостерігалися анафілактичні реакції. При виникненні анафілактичних реакцій лікування соліфенацину сукцинатом слід припинити та вжити відповідних заходів або призначити належне лікування.

Максимальний ефект препарату досягається не раніше ніж через 4 тижні терапії.

До складу лікарського засобу входить лактоза. Даний лікарський засіб не слід приймати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю

галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає клінічних даних про жінок, які завагітніли під час застосування соліфенацину. Досліди на тваринах не виявили прямої несприятливої дії на фертильність, розвиток ембріона/плода або пологи. Потенційний ризик невідомий. Слід дотримуватися обережності при застосуванні даного препарату вагітним жінкам.

Годування груддю. Немає даних щодо екскреції соліфенацину у грудне молоко. У мишей соліфенацин та/або його метаболіти проникають умолоко і спричиняють дозозалежну недостатність росту у новонароджених мишей. Застосування лікарського засобу Нігісем не рекомендується у період годування груддю.

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

У зв’язку з тим, що соліфенацин, як і інші антихолінергічні препарати, може спричинити нечіткість зору, нечасто – сонливість та підвищену втомлюваність (див. розділ «Побічні реакції»), прийом лікарського засобу може негативно впливати на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку

Рекомендована доза – 5 мг лікарського засобу 1 раз на добу. Якщо необхідно, дозу можна підвищити до 10 мг 1 раз на добу.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною та середнього ступеня тяжкості нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) слід з обережністю застосовувати препарат у дозі не більше ніж 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю. Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (показник за шкалою Чайлда – П’ю 7–9) слід приймати лікарський засіб з обережністю і не перевищувати дозування 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

При застосуванні потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4

Максимальна доза лікарського засобу має бути обмежена до 5 мг при одночасному прийомі з кетоконазолом або терапевтичними дозами інших сильних інгібіторів ізоформи цитохрому CYP3A4, наприклад ритонавіру, нелфінавіру, ітраконазолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікарський засіб приймати перорально, ковтати таблетки цілими, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі.

Діти.

Не досліджували безпеку та ефективність застосування препарату дітям, тому лікарський засіб Нігісем не слід призначати цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми. Передозування соліфенацину сукцинату може призвести до тяжких антихолінергічних ефектів. Найвища доза соліфенацину сукцинату, прийнята випадково одним пацієнтом, становила 280 мг протягом 5 годин, внаслідок чого спостерігалися зміни психічного стану, що не потребували госпіталізації.

Лікування. У разі передозування соліфенацину сукцинату пацієнтові необхідно прийняти активоване вугілля. Може бути корисним промивання шлунка, якщо воно зроблене протягом 1 години після прийому препарату, але не слід викликати блювання.

Щодо інших антихолінергічних ефектів, то симптоми слід лікувати таким чином:

– тяжкі антихолінергічні ефекти з боку центральної нервової системи, такі як галюцинації або підвищена збудливість: лікування фізостигміном або карбахолом;

– судоми або підвищену збудливість: лікування бензодіазепінами;

– недостатність з боку органів дихання: лікування – штучна вентиляція легенів;

– тахікардія: лікування бета-блокаторами;

– затримка сечовипускання: лікування – катетеризація;

– мідріаз: лікування очними краплями, наприклад пілокарпіном, та/або розміщення пацієнта у темній кімнаті.

Як і у разі передозування іншими антихолінергічними засобами, особливу увагу слід приділяти пацієнтам зі встановленим ризиком подовження інтервалу QT (при гіпокаліємії, брадикардії, при одночасному застосуванні препаратів, що спричиняють подовження інтервалу QT) і пацієнтам із захворюваннями серця (ішемія міокарда, аритмія, застійна серцева недостатність).

Побічні реакції.

Лікарський засіб Нігісем може спричинити побічні реакції, пов’язані з антихолінергічною дією соліфенацину, які, зазвичай слабкі або помірні. Їхня частота залежить від дози препарату.

Найчастіше побічне явище – сухість у роті, що спостерігалася у 11 % пацієнтів, які отримували дозу 5 мг на добу, у 22 % пацієнтів, які отримували 10 мг на добу, у 4 %, які отримували плацебо. Вираженість сухості у роті зазвичай була слабкою, і тільки у поодиноких випадках призводила до припинення лікування. Загалом лікарський засіб досить добре переносився (приблизно 99 %), і приблизно 90 % пацієнтів приймали препарат протягом повного періоду дослідження, який тривав 12 тижнів.

У таблиці нижче наведено інші побічні реакції, зареєстровані при проведенні клінічних досліджень лікарського засобу Нігісем та у післяреєстраційний період.

Класифіка-ція MedDRA	Дуже часто (>1/10)	Часто (> 1/100, <1/10)	Нечасто (> 1/1000, <1/100)	Рідкісні (> 1/10000, <1/1000)	Дуже рідкісні (<1/10000)	Невідомо (частоту не можна оцінити на основі наявних даних)
Інфекції та інвазії			Інфекції сечовивід-них шляхів, цистит			
З боку імунної системи						Анафілактична реакція*
З боку метаболізму та травлення						Зниження апетиту*, гіперкаліємія*
Психічні розлади					Галюци-нації*, сплута-ність свідомості*	Марення*
Порушення з боку нервової системи			Сонли-вість, порушення смаку	Запаморо-чення*, головний біль*		
З боку органів зору		Нечіткість зору	Сухість очей			Глаукома*
З боку серця						*Torsades de pointes**, подовження інтервалу QT на електро-кардіограмі*, фібриляція передсердь*, відчуття серцебиття*, тахікардія*
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння			Сухість слизової оболонки носової порожни-ни			Дисфонія*
З боку шлунково-кишкового тракту	Сухість у роті	Запор, нудота, диспепсія, біль у животі	Гастро-езофаге-альний рефлюкс, сухість у глотці	Непрохід-ність товстого кишечни-ку, копростаз, блювання*		Кишкова непрохідність*, абдомінальний дискомфорт*
Гепато-біліарні розлади						Порушення функцій печінки*, порушення даних лабораторних досліджень печінкових проб*
З боку шкіри і підшкірних тканин			Сухість шкіри	Свербіж*, висипання*	Мульти-формна еритема*, кропив'ян-ка*, набряк Квінке*	Ексфоліативний дерматит*
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини						М'язова слабкість*

З боку нирок та сечовивідної системи			Утруднене сечовипус-кання	Затримка сечовипус-кання		Ниркова недостатність*
Загальні розлади			Підвищена втомлюва-ність, перифе-ричний набряк			

*післяреєстраційний період.

Повідомлення про небажані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua