ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СОЛЕЦИСТ

(SOLECYST)

Склад:

діюча речовина: соліфенацин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг, що відповідає 3,8 мг або 7,5 соліфенацину;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; гіпромелоза; кремнію колоїдний безводний; магнію стеарат;

плівкова оболонка для 5 мг: Опадрай 03F12967 Жовтий, що містить: гіпромелозу, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол, заліза оксид жовтий (Е 172);

плівкова оболонка для 10 мг: Опадрай 03F14895 Рожевий, що містить: гіпромелозу, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 5 мг: кругла двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, жовтого кольору з надписом «Е2» на одній стороні;

для дозування 10 мг: кругла двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору з надписом «Е3» на одній стороні.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Соліфенацин є конкурентним специфічним антагоністом холінергінових рецепторів. Сечовий міхур інервується парасимпатичними холінергічними нервами. Ацетилхолін скорочує гладкі м’язи детрузора, впливаючи на мускаринові 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 тестованими іонними каналами.

Ефективність препарату, яку вивчали у кількох подвійних сліпих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях у чоловіків та жінок із синдромом гіперактивного сечового міхура, спостерігалася вже на першому 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 проміжку від 5 мг до 40 мг. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Прийом їжі на значення C_{max} та AUC соліфенацину не впливає.

Розподіл.

Соліфенацин значною мірою (майже 98 %) зв’язується з білками плазми крові, головним чином з α1-кислим глікопротеїном.

Метаболізм.

Соліфенацин значною мірою метаболізується у печінці, головним чином цитохромом Р450 3А4 (CYP3A4). Системний кліренс соліфенацину становить приблизно 9,5 л/години, і термінальний період його напіввиведення становить 45−68 годин. Після перорального прийому препарату у плазмі крові, крім соліфенацину, був ідентифікований 1 фармакологічно активний (4R-гідроксисоліфенацин) і 3 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 проявляється 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-оксид і 8 % – у вигляді 4R-гідроксиметаболіту (активний метаболіт).

Дозова залежність.

У проміжку терапевтичних доз фармакокінетика препарату є лінійною.

Особливості фармакокінетики в окремих категоріях пацієнтів.

Вік.

Немає необхідності коригувати дозу залежно від віку пацієнтів. Дослідження показали, що експозиція соліфенацину (5 і 10 мг), виражена у вигляді AUC, була подібною у здорових людей літнього віку (від 65 до 80 років) і у здорових людей 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 Чайлда−П’ю від 7 до 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.

Підвищена чутливість до соліфенацину або до будь-якої з допоміжних речовин; пацієнтам із затримкою сечовипускання, із тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон), із міастенією гравіс або із закритокутовою глаукомою 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, кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакологічні взаємодії.

Одночасний прийом інших лікарських препаратів з антихолінергічними властивостями може мати виразніші терапевтичні, а також небажані ефекти. Після припинення застосування препарату 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 препаратів, які стимулюють перистальтику травного 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, в той час як прийом кетоконазолу в дозі 400 мг/добу спричиняє підвищення AUC соліфенацину в 3 рази. Таким чином, максимальну дозу препарату необхідно обмежити до 5 мг при одночасному застосуванні з кетоконазолом або до терапевтичних доз інших активних інгібіторів ферменту CYP3A4 (наприклад, ритонавіру, нелінавіру, 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, верапамілом, дилтіаземом), та індукторами ферменту CYP3A4 (наприклад, рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном).

Вплив соліфенацину на фармакокінетику лікарських засобів.

Пероральні контрацептиви.

Прийом препарату не впливає на фармакокінетичну взаємодію соліфенацину з комбінованими пероральними контрацептивами (етинілестрадіол/левоноргестрел).

Варфарин.

Прийом препарату не впливає на фармакокінетичну взаємодію R-варфарину чи S-варфарину або його вплив на протромбіновий час.

Дигоксин.

Прийом препарату не впливає на фармакокінетику дигоксину.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом необхідно встановити імовірність інших причин порушення сечовипускання (серцева недостатність або ниркова недостатність). Якщо виявлена інфекція сечовивідних шляхів, слід розпочати відповідну антибактеріальну терапію.

Препарат слід призначати 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 травного тракту;

– із тяжкою нирковою (кліренс креатиніну ≤ 30 мл за хвилину) та помірною печінковою (показник Чайлда−П'ю від 7 до 9) недостатністю (див. розділи «Фармакокінетика» і «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» і «Спосіб застосування та дози»);

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

– з вегетативною нейропатією.

У пацієнтів з факторами ризику, такими як раніше зареєстрований синдром подовження інтервалу QT та гіпокаліємією, спостерігалося подовження інтервалу QT і тріпотіння-мерехтіння *(torsade de pointes).*

Безпека та ефективність застосування препарату не досліджена для пацієнтів із підвищеною активністю сфінктера нейрогенного походження.

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

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

Препарат містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або з порушенням глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат.

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 для людини невідомий. Слід дотримуватися обережності при застосуванні соліфенацину вагітним жінкам.

Годування груддю.

Немає даних щодо екскреції соліфенацину у грудне молоко. У тварин соліфенацин та/або його метаболіти проникають у грудне молоко і спричиняють дозозалежну недостатність розвитку у новонароджених тварин. Тому препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

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

Оскільки соліфенацин, як і інші антихолінергічні препарати, може спричиняти нечіткість зору, сонливість та підвищену втомлюваність (див. розділ «Побічні реакції»), прийом препарату може негативно впливати на здатність 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.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю. Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (показник Чайлда−П’ю від 7 до 9) слід приймати препарат з обережністю і не перевищувати дозування 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

При застосуванні потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4: максимальна доза препарату має бути обмежена 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»).

Препарат приймати перорально, ковтати цілі таблетки, запиваючи рідиною, незалежно від прийому їжі.

Діти.

Не досліджували безпеку та ефективність застосування соліфенацину дітям, тому препарат не слід призначати цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми.

Передозування соліфенацину сукцинату потенційно може призвести до тяжких антихолінергічних ефектів. Найвища доза соліфенацину сукцинату, прийнята випадково одним пацієнтом, становила 280 мг протягом 5 годин, що призвело до змін психічного стану, які не потребували госпіталізації.

Лікування. У випадку передозування слід призначати активоване вугілля. Може бути корисним промивання шлунка, якщо воно зроблене протягом 1 години, 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 випадках 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, аритмії, застійна серцева недостатність).

Побічні реакції.

Препарат може спричинити побічні ефекти, пов’язані з антихолінергічною дією соліфенацину, які, як правило, слабкі або помірні. Їхня частота залежить від дози препарату.

Найчастіше побічне явище – сухість у роті, що спостерігалася в 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, як правило, була слабкою, і тільки у поодиноких випадках призводила до припинення лікування. Загалом лікарський препарат досить добре переносився (близько 99 %), і приблизно 90 % пацієнтів приймали препарат протягом повного періоду дослідження, який тривав 12 тижнів.

Повідомляли про побічні реакції, наведені нижче, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/100), нечасто (≥ 1000,

< 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних).

Побічні реакції

Класифікація MedDRA	Дуже часто ³ 1/10	Часто ³ 1/100, < 1/100	Нечасто ³ 1/1000, < 1/100	Рідко ³ 1/10000, < 1/1000	Дуже рідко < 1/10000	Частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними; за даними постмаркетингових повідомлень)
Інфекції та інвазії			Інфекції сечовивідних шляхів, цистит			
З боку імунної системи						Анафілактична реакція*
Порушення харчування та обміну речовин						Зниження апетиту*, гіперкаліємія*
З боку психіки					Галюцинації*, сплутаність свідомості*	Марення*
З боку нервової системи			Сонливість, порушення смаку	Запаморо-чення*, головний біль*		
З боку органів зору		Нечіт-кість зору (пору-шення акомо-дації)	Сухість очей			Глаукома*
З боку серцево-судинної системи						Шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsades de pointes)*, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі*, фібриляція передсердь*, відчуття серцебиття*, тахікардія*
З боку дихальної системи			Сухість слизової оболонки носової порожнини			Дисфонія*
З боку травного тракту	Сухість у роті	Запор, нудота, диспеп-сія, біль у животі	Гастроезофа-геальний рефлюкс, сухість у глотці	Непрохід-ність товстого кишечнику, копростаз, блювання*		Кишкова непрохідність*, абдомінальний дискомфорт*
З боку гепатобіліар-ної системи						Порушення функцій печінки*, зміна показників функціональних печінкових проб*
З боку шкіри і підшкірних тканин			Сухість шкіри	Свербіж*, висипання*	Мультиформ-на еритема*, кропив’янка*, набряк Квінке*	Ексфоліативний дерматит*
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини						Слабкість у м’язах*
З боку нирок та сечових шляхів			Утруднене сечо-випускання	Затримка сечо-випускання		Ниркова недостатність*

Загальні розлади			підвищена втомлюва-ність, периферич-ний набряк			

* ПР зафіксовані у післяреєстраційний період.

Повідомлення про 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.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. по 15 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НЕЙРАФАРМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

проспект Барселона, 69, 08970 САН-ЖУАН-ДЕСПІ (Барселона), Іспанія.