

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
*04.08.2020 № 1789*  
**Реєстраційне посвідчення**  
*№ 4A/18237/01/01*  
*4A/18237/01/02*

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**СОЛІЦИН**  
**(SOLICIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* соліфенацину сукцинат;

1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат;

*плівкове покриття Opadry yellow 02F220022 для таблеток 5 мг:* гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 8000, тальк, заліза оксид жовтий (E 172);

*плівкове покриття Opadry pink 02F240016 для таблеток 10 мг:* гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 8000, тальк, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки 5 мг – світло-жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки 10 мг – світло-рожеві круглі двоопуклі, з рискою з одного боку та гладкі з другого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**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 М3 підтипом.

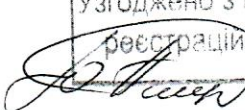

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було встановлено, що соліфенацин є конкурентним специфічним антагоністом холінергічних рецепторів переважно М3 підтипу. Також було встановлено, що соліфенацин має слабку спорідненість або відсутність спорідненості з іншими рецепторами і тестованими іонними каналами.

Ефективність препарату, яку вивчали у кількох подвійних сліпих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях у чоловіків та жінок із синдромом гіперактивного сечового міхура, спостерігалася вже на 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. Час досягнення максимальної концентрації ( $t_{max}$ ) не залежить від дози препарату.  $C_{max}$  та площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC)

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє  
реєстраційного доосьє

збільшуються пропорційно підвищенню дози від 5 до 40 мг. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Вживання їжі не впливає на значення  $C_{\max}$  та AUC соліфенацину.

*Розподіл.* Соліфенацин значною мірою (приблизно 98 %) зв'язується з білками плазми крові, головним чином з  $\alpha_1$ -кислим глікопротеїном.

*Метаболізм.* Соліфенацин значною мірою метаболізується у печінці, головним чином цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системний кліренс соліфенацину становить приблизно 9,5 л/годину, а кінцевий 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 [ $^{14}\text{C}$ -міченого]-соліфенацину приблизно 70 % радіоактивної мітки було виявлено у сечі і 23 % – у фекаліях. У сечі приблизно 11 % радіоактивної мітки виявлено у вигляді незміненої активної речовини, приблизно 18 % – у вигляді метаболіту N-оксиду, 9 % – у вигляді метаболіту 4R-гідрокси-N-оксиду та 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 хворих. 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 кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) – приблизно на 20 % триваліший у пацієнтів літнього віку. Ці незначні відмінності не є клінічно значущими.

Фармакокінетика соліфенацину не вивчалася 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 нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості незначно відрізняються від відповідних показників у здорових добровольців. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл за хвилину) AUC соліфенацину значно вища – збільшення  $C_{\max}$  становить приблизно 30 %, AUC – понад 100 %, а період напіввиведення  $t_{1/2}$  – понад 60 %. Відзначений статистично значущий взаємозв'язок між кліренсом креатиніну і кліренсом соліфенацину. Фармакокінетика у пацієнтів, які піддаються гемодіалізу, не вивчалася.

*Печінкова недостатність.* У пацієнтів із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (показник Чайлда-П'ю 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 вивчалася.

## **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.**

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 міастенією гравіс чи 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

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосьє

Ю. Писар

С. Вол

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 засобів з антихолінергічними властивостями може призвести до більш виражених терапевтичних і небажаних ефектів. Після припинення прийому соліфенацину слід зробити приблизно тижневу перерву, перш ніж починати лікування іншим антихолінергічним препаратом. Терапевтичний ефект соліфенацину може бути знижений при одночасному прийомі агоністів холінергічних рецепторів. Соліфенацин може знижувати ефект лікарських засобів, які стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту, наприклад метоклопраміду і цизаприду.

#### **Фармакокінетичні взаємодії.**

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

#### **Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику соліфенацину.**

Соліфенацин метаболізується ізоферментом CYP3A4. Одночасне застосування кетоконазолу (200 мг на добу), сильного інгібітора ізоферменту CYP3A4, викликало дворазове збільшення AUC соліфенацину, а в дозі 400 мг на добу – триразове збільшення. Тому максимальна доза соліфенацину не повинна перевищувати 5 мг при одночасному застосуванні з кетоконазолом або терапевтичними дозами інших сильних інгібіторів ізоферменту CYP3A4, таких як ритонавір, нелфінавір, ітраконазол (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 індукції ферментів на фармакокінетику соліфенацину та його метаболітів, а також вплив високоафінних субстратів ізоферменту CYP3A4 на AUC соліфенацину. Оскільки соліфенацин метаболізується ізоферментом CYP3A4, можливі фармакокінетичні взаємодії з іншими субстратами ізоферменту CYP3A4 з більш високою спорідненістю (наприклад, верапамілом, дилтіаземом) та з індукторами ізоферменту CYP3A4 (наприклад, рифампіцином, фенітоїном, карбамазепіном).

#### **Вплив соліфенацину на фармакокінетику лікарських засобів.**

##### **Пероральні контрацептиви.**

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії соліфенацину і комбінованих пероральних контрацептивів (етинілестрадіол/левоноргестрел).

##### **Варфарин.**

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

##### **Дигоксин.**

Прийом соліфенацину не впливає на фармакокінетику дигоксину.

### **Особливості застосування.**

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

Препарат необхідно приймати з обережністю пацієнтам:

- із клінічно значущою обструкцією вихідного 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.

узгоджено з матеріалом реєстраційного дощу  
реєстраційного дощу

недостатністю середнього ступеня тяжкості (показник Чайлда-П'ю від 7 до 9) (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»); дози для цих пацієнтів не мають перевищувати 5 мг;

- при одночасному прийомі сильних інгібіторів СYP3A4, 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;
- вегетативною нейропатією.

У пацієнтів із факторами ризику, такими як раніше зареєстрований синдром подовження інтервалу QT та гіпокаліємія, спостерігалось подовження інтервалу QT і тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes).

Безпека та ефективність застосування препарату не досліджені для хворих із підвищеною активністю сфінктера нейрогенного походження.

Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, Lapp-дефіцитом лактази або з глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати препарат.

Повідомлялося про декілька випадків ангіоневротичного набряку з обструкцією дихальних шляхів у пацієнтів, які приймали соліфенацин, тому, при виникненні ангіоневротичного набряку прийом соліфенацину слід припинити і вжити відповідних заходів або призначити необхідне лікування.

У деяких пацієнтів, які застосовували соліфенацину сукцинат, спостерігалися анафілактичні реакції. При виникненні анафілактичної реакції прийом соліфенацину слід припинити та вжити 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 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 призначенні даного препарату вагітним жінкам.

*Період годування груддю.*

Немає даних щодо екскреції соліфенацину у грудне молоко. У мишей соліфенацин та/або його метаболіти проникають у молоко і спричиняють дозозалежну затримку росту у новонароджених мишей. Застосування препарату не рекомендується у період годування груддю.

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

Оскільки соліфенацин, подібно до інших антихолінергічних 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.

*Пацієнти з нирковою недостатністю:* не потрібна корекція дози для пацієнтів з легким і середнім ступенем тяжкості ниркової недостатності (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) соліфенацин слід призначати з обережністю і не більше 5 мг 1 раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє

*Пацієнти з печінковою недостатністю:* не потрібна корекція дози для пацієнтів з легкою печінковою недостатністю. Пацієнтам із печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (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 P450 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, ітраконазолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарський засіб приймати перорально, ковтати цілі таблетки, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі.

#### *Діти.*

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

#### **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, що призвело до зміни психічного стану пацієнта, але не потребувало госпіталізації.

*Лікування.* У випадку передозування соліфенацину сукцинату пацієнту необхідно прийняти активоване вугілля. Промивання шлунка ефективно при виконанні протягом години, але не слід викликати блювання.

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

- при тяжких антихолінергічних ефектах центральної дії (галюцинації, виражена збудливість) – фізостигмін або карбахол;
- при судомах або вираженій збудливості – бензодіазепіни;
- при дихальній недостатності – штучна вентиляція легенів;
- при тахікардії – 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 антихолінергічними препаратами, особливу увагу слід приділяти пацієнтам зі встановленим ризиком подовження інтервалу QT (тобто при гіпокаліємії, брадикардії і при одночасному прийомі препаратів, що викликають подовження інтервалу QT) і пацієнтам з раніше виявленими серцевими захворюваннями (ішемія міокарда, аритмії, застійна серцева недостатність).

#### **Побічні реакції.**

Препарат може викликати побічні ефекти, пов'язані з антихолінергічною дією соліфенацину, які зазвичай слабкі або помірні. Їх частота залежить від дози препарату.

Найчастіше побічне явище – сухість у роті. Вираженість сухості у роті зазвичай була слабкою і тільки у поодиноких випадках призводила до припинення лікування.

Для оцінки побічних реакцій була використана наступна частота їх проявів: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо визначити з наявних даних).

##### *Інфекції та інвазії.*

Нечасто: інфекції сечовивідних шляхів, цистит.

##### *Імунна система.*

Частота невідома: анафілактична реакція.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доось  
Узгоджено з матеріалами реєстраційного доось

*Метаболічні розлади та порушення трофіки.*

Частота невідома: зниження апетиту, гіперкаліємія.

*Психіка.*

Дуже рідко: галюцинації, сплутаність свідомості.

Частота невідома: марення.

*Нервова система.*

Інчасто: сонливість, порушення смаку.

Рідко: запаморочення, головний біль.

*Органи зору.*

Часто: нечіткість зору.

Нечасто: сухість очей.

Частота невідома: глаукома.

*Серцево-судинна система.*

Частота невідома: torsade de pointes, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, фібриляція передсердь, відчуття серцебиття, тахікардія.

*Дихальна система.*

Нечасто: сухість слизової оболонки носової порожнини.

Частота невідома: дисфонія.

*Шлунково-кишковий тракт.*

Дуже часто: сухість у роті.

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

Нечасто: гастроезофагеальний рефлюкс, сухість у глотці.

Рідко: непрохідність товстого кишечника, копростаз, блювання.

Частота невідома: кишкова непрохідність, абдомінальний дискомфорт.

*Гепатобіліарна система.*

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

*Шкіра та підшкірна клітковина.*

Нечасто: сухість шкіри.

Рідко: свербіж, висипання.

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

Частота невідома: ексfolіативний дерматит\*.

*Кістково-м'язова система та сполучна тканина.*

Частота невідома: м'язова слабкість.

*Нирки та сечовивідні шляхи.*

Нечасто: утруднене сечовипускання.

Рідко: затримка сечовипускання.

Частота невідома: ниркова недостатність.

*Загальні прояви та реакції у місці введення.*

Нечасто: підвищена втомлюваність, периферичний набряк.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.* Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику при застосуванні лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

**Термін придатності.**

3 роки.

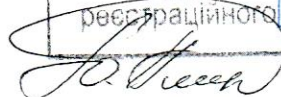
**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



**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 «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду. *04.08.2020*

*Текст узгоджено*

*Андрій (Бунішисєва І.В.)*

*17.03.2020*

*Іван*

*lv*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Андрій*