

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НИГИСЕМ

**Состав: действующее вещество:** солифенацина сукцинат; 1 таблетка содержит солифенацина сукцината 5 мг или 10 мг; **вспомогательные вещества:** лактоза, моногидрат; крохмал кукурузный; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); магния стеарат; оболочка для таблеток по 5 мг: смесь для пленочного покрытия Opadry II Yellow: лактоза, моногидрат; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); полиэтиленгликоль (макрогол); титана диоксид (E 171); триацетин; железа оксид желтый (E 172); оболочка для таблеток по 10 мг: смесь для пленочного покрытия Opadry Pink: тальк; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); полиэтиленгликоль (макрогол); титана диоксид (E 171); железа оксид красный (E 172).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Основные физико-химические свойства:** для таблеток по 5 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета; для таблеток по 10 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые в урологии. Средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи.

**Код АТХ G04B D08.**

## **Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Солифенацин является конкурентным, специфическим антагонистом холинергических рецепторов. Мочевой пузырь иннервируется парасимпатическими холинергическими нервами. Ацетилхолин сокращает гладкие мышцы детрузора, воздействуя на мускариновые рецепторы, которые преимущественно представлены M3 подтипом. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что солифенацин является конкурентным специфическим антагонистом холинергических рецепторов преимущественно M3 подтипа. Также было установлено, что солифенацин имеет слабое родство или отсутствие родства с другими рецепторами и тестируемыми ионными каналами. Известно, что эффективность препарата, которую изучали в нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у мужчин и женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, наблюдалась уже на 1-й неделе лечения и стабилизировалась в течение следующих 12 недель лечения. В открытых исследованиях при длительном применении показано, что эффективность поддерживается в течение не менее 12 месяцев.

**Фармакокинетика.** Абсорбция. После приема таблеток максимальная концентрация солифенацина в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 3–8 часов. Время достижения максимальной концентрации (t<sub>max</sub>) не зависит от дозы препарата. Показатели C<sub>max</sub> и площади под кривой (AUC) увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне от 5 мг до 40 мг. Абсолютная биодоступность составляет примерно 90 %. Прием пищи на значение C<sub>max</sub> и AUC солифенацина не влияет. Распределение. Солифенацин в значительной степени (почти на 98 %) связывается с белками плазмы крови, главным образом с  $\alpha$ 1-кислым гликопротеином.

Метаболизм. Солифенацин в значительной степени метаболизируется в печени, главным образом цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Системный клиренс солифенацина составляет примерно 9,5 л/час, и терминальный период его полувыведения составляет 45–68 часов. После перорального приема препарата в плазме крови, кроме солифенацина, были идентифицированы 1 фармакологически активный (4R-гидроксолифенацин) и 3 неактивных метаболита (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифенацина). Экскреция. После однократного применения 10 мг <sup>14</sup>C-меченого солифенацина примерно 70 % радиоактивной метки проявляется в моче и 23 % – в кале. С мочой примерно 11 % радиоактивной метки выводится в виде неизменной активной субстанции; примерно 18 % – в виде метаболита N-оксида, 9 % – в виде метаболита 4R-гидрокси-N-оксид и 8 % – в виде 4R-гидроксиметаболита (активный метаболит). Дозовая зависимость. В диапазоне терапевтических доз фармакокинетика лекарственного средства является линейной. Особенности фармакокинетики у отдельных категорий пациентов. Возраст. Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста больных. Исследования показали, что экспозиция солифенацина (5 мг и 10 мг), выраженная показателем AUC, была подобной у здоровых добровольцев пожилого возраста (от 65 до 80 лет) и у здоровых добровольцев молодого и зрелого возраста (< 55 лет). Средняя скорость абсорбции, выраженная показателем t<sub>max</sub>, была несколько ниже, а конечный период полувыведения – примерно на 20 % более длительный у пациентов пожилого возраста. Эти незначительные различия не являются клинически значимыми. Фармакокинетика солифенацина не изучалась 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<sub>max</sub> солифенацина у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью незначительно отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) экспозиция солифенацина значительно выше: увеличение C<sub>max</sub> составляет примерно 30 %, AUC – более 100 % и период полувыведения – более 60 %. Отмечена статистически значимая взаимосвязь между клиренсом креатинина и клиренсом солифенацина. Фармакокинетику у пациентов, которые проходили гемодиализ, не изучали. Печеночная недостаточность. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (показатель по шкале Чайлда – Пью 7–9) значение C<sub>max</sub> не меняется, AUC увеличивается на 60 % и период полувыведения увеличивается вдвое. Фармакокинетику у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не изучали.

### **Клинические характеристики.**

**Показания.** Симптоматическое лечение ургентного (императивного) недержания мочи и/или частого мочеиспускания, а также ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию, характерных для пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

**Противопоказания.** – Лекарственное средство противопоказано пациентам с повышенной чувствительностью к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ; – пациентам с задержкой мочеиспускания, с тяжелыми желудочно-кишечными заболеваниями (включая токсический мегаколон), с миастенией гравис или с закрытоугольной глаукомой и пациентам с риском развития этих состояний; – при проведении гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»); – пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»); – пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или печеночной недостаточностью средней степени тяжести, которые находятся на лечении сильными ингибиторами цитохрома CYP3A4, например кетоконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Фармакологические взаимодействия. Одновременный прием других

лекарственных препаратов с антихолинергическими свойствами может иметь более выразительные терапевтические эффекты, а также побочные реакции. После прекращения применения препарата Нигисем до приема следующих лекарственных средств антихолинергической терапии необходимо выдержать примерно однонедельный интервал. Терапевтический эффект солифенацина может уменьшиться при сопутствующем применении агонистов холинергических рецепторов. Солифенацин может снижать эффект лекарственных препаратов, стимулирующих перистальтику желудочно-кишечного тракта, таких как метоклопрамид и цизаприд. Фармакокинетические взаимодействия. Исследования *in vitro* показало, что солифенацин в терапевтических концентрациях не угнетает микросомы печени CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4. Таким образом, маловероятно, что солифенацин влияет на клиренс лекарственных средств, которые метаболизируются ферментами CYP. Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику солифенацина. Солифенацин метаболизируется ферментом CYP3A4. Одновременное применение кетоконазола (200 мг/сутки), сильного ингибитора CYP3A4, приводило к двукратному повышению AUC солифенацина, в то время как прием кетоконазола в дозе 400 мг/сутки повышает AUC солифенацина в 3 раза. Таким образом, максимальную дозу препарата Нигисем необходимо ограничить до 5 мг при одновременном применении с кетоконазолом или терапевтическими дозами других активных ингибиторов фермента CYP3A4 (например ритонавира, нелфинавира, итраконазола) (см. раздел «Способ применения и дозы»). Одновременное применение солифенацина и сильного ингибитора фермента CYP3A4 противопоказано пациентам с тяжелой почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Не исследовалось влияние ферментов индукции на фармакокинетику солифенацина и его метаболитов, а также действие субстратов с повышенным сродством CYP3A4 и его метаболитов на экспозицию солифенацина. Поскольку солифенацин метаболизируется ферментом CYP3A4, фармакокинетические взаимодействия возможны с другими субстратами этого фермента, имеющими повышенное сродство (например с верапамилом, дилтиаземом), и индукторами фермента CYP3A4 (например рифампицином, фенитоином, карбамазепином). Влияние солифенацина на фармакокинетику лекарственных средств. Пероральные контрацептивы. Прием лекарственного средства не влияет на фармакокинетическое взаимодействие солифенацина с комбинированными пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоноргестрел). Варфарин. Прием лекарственного средства не влияет на фармакокинетическое взаимодействие R-варфарина или S-варфарина или их влияние на протромбиновое время. Дигоксин. Прием лекарственного средства не влияет на фармакокинетику дигоксина.

**Особенности применения.** Перед началом лечения препаратом необходимо установить вероятность других причин частого мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевание почек). Если обнаружена инфекция мочевыводящих путей, следует начать соответствующую антибактериальную терапию. Лекарственное средство необходимо принимать с осторожностью пациентам: -с клинически значимой обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря, что приводит к риску задержки мочеиспускания; -с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями; -с риском снижения моторики желудочно-кишечного тракта; -с тяжелой почечной (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) и умеренной печеночной (показатель по шкале Чайлда - Пью 7-9) недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»); дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг; - при одновременном приеме сильных ингибиторов CYP3A4, например кетоконазола (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»); - с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и/или желудочно-пищеводным рефлюксом и/или тем, кто одновременно принимает лекарственные препараты (такие как бисфосфонаты), которые могут повлечь или усилить эзофагит; -вегетативной нейропатией. У пациентов с факторами риска, такими как ранее зарегистрированный синдром удлинения интервала QT, и гипокалиемией наблюдалось

удлинение интервала QT и трепетание/мерцание желудочков (torsade de pointes). Безопасность и эффективность применения лекарственного средства больным с повышенной активностью сфинктера нейrogenного происхождения не исследованы. У некоторых пациентов, принимающих солифенацина сукцинат, сообщалось о ангионевротическом отеке с обструкцией дыхательных путей. При возникновении отека Квинке лечение солифенацина сукцинатом следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить необходимое лечение. У некоторых пациентов, принимающих солифенацина сукцинат, наблюдались анафилактические реакции. При возникновении анафилактических реакций лечение солифенацина сукцинатом следует прекратить и принять соответствующие меры или назначить необходимое лечение. Максимальный эффект препарата достигается не раньше чем через 4 недели терапии. В состав лекарственного средства входит лактоза. Данное лекарственное средство не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением мальабсорбции глюкозы-галактозы.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** *Беременность.* Нет клинических данных о женщинах, которые забеременели во время применения солифенацина. Опыты на животных не выявили прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды. Потенциальный риск неизвестен. Следует соблюдать осторожность при применении данного препарата беременным женщинам. *Кормления грудью.* Нет данных относительно экскреции солифенацина в грудное молоко. У мышей солифенацин и/или его метаболиты проникают в молоко и вызывают дозозависимую недостаточность роста у новорожденных мышей. Применение лекарственного средства Нигисем не рекомендуется в период кормления грудью.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.** В связи с тем, что солифенацин, как и другие антихолинергические препараты, может вызвать нечеткость зрения и редко сонливость и повышенную утомляемость (см. раздел «Побочные реакции»), прием лекарственного средства может негативно влиять на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами.

**Способ применения и дозы.** Взрослые, включая пациентов пожилого возраста. Рекомендуются доза – 5 мг лекарственного средства 1 раз в сутки. Если необходимо, дозу можно повысить до 10 мг 1 раз в сутки. Пациенты с почечной недостаточностью. Не требуется коррекция дозы для пациентов с умеренной и средней степени тяжести почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл/мин). Пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) следует с осторожностью применять препарат в дозе не более 5 мг 1 раз в сутки. Пациенты с печеночной недостаточностью. Не требуется коррекция дозы для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (показатель по шкале Чайлда – Пью 7–9) следует принимать лекарственное средство с осторожностью и не превышать дозировку 5 мг 1 раз в сутки. Применение мощных ингибиторов цитохрома P450 3A4. Максимальная доза лекарственного средства должна быть ограничена 5 мг при одновременном приеме с кетоконазолом или терапевтическими дозами других активных ингибиторов фермента CYP3A4, например ритонавира, нелфинавира, итраконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Лекарственное средство принимать перорально, глотать таблетки целыми, запивая жидкостью, независимо от приема пищи.

**Дети.** Не исследовалась безопасность и эффективность применения препарата детям, лекарственное средство Нигисем не следует назначать этой категории пациентов.

**Передозировка.** *Симптомы.* Передозировка солифенацина сукцината может привести к тяжелым антихолинергическим эффектам. Самая высокая доза солифенацина сукцината, принятая случайно одним пациентом, составляла 280 мг в течение 5 часов, вследствие чего наблюдались изменения психического состояния, но не требовала госпитализации. *Лечение.* В случае передозировки солифенацина сукцината пациенту необходимо принять активированный уголь. Может быть полезным промывание желудка, если оно сделано в течение 1 часа после передозировки, но не следует вызывать рвоту. Что касается других антихолинергических эффектов, то симптомы следует лечить следующим образом: – тяжелые антихолинергические эффекты со стороны центральной нервной системы, такие как галлюцинации или повышенная возбудимость – применяют физостигмин или карбахол; – судороги или повышенную возбудимость – вводят бензодиазепины; – недостаточность со стороны органов дыхания – осуществляют искусственную вентиляцию легких; – тахикардия – применяют бета-блокаторы; – задержка мочеиспускания – проводят катетеризацию; – мидриаз – применяют глазные капли, например пилокарпин, и/или помещают пациента в темную комнату. Как и в случае передозировки другими антихолинергическими средствами, особое внимание следует уделять пациентам с установленным риском удлинения интервала QT (при гипокалиемии, брадикардии, при одновременном применении препаратов, вызывающих удлинение интервала QT) и пациентам с заболеваниями сердца (ишемия миокарда, аритмии, застойная сердечная недостаточность).

**Побочные реакции.** Инфекции и инвазии: инфекции мочевыводящих путей, цистит; со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция; со стороны метаболизма и пищеварения: снижение аппетита, гиперкалиемия; со стороны психики: галлюцинации, спутанность сознания, бред; со стороны нервной системы: сонливость, нарушение вкуса, головокружение, головная боль; со стороны органов зрения: нечеткость зрения, сухость глаз, глаукома; со стороны сердца: трепетание/мерцание желудочков сердца (torsade de pointes), удлинение интервала QT на электрокардиограмме, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: сухость слизистой оболочки носовой полости, дисфония; со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, запор, тошнота, диспепсия, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость в горле, непроходимость толстого кишечника, копростаз, рвота, кишечная непроходимость, абдоминальный дискомфорт; гепатобилиарные расстройства: нарушения функций печени, нарушения в данных лабораторных исследований печеночных проб; со стороны кожи и подкожных тканей: сухость кожи, зуд, сыпь, мультиформная эритема, крапивница, отек Квинке, эксфолиативный дерматит; со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечная слабость; со стороны почек и мочевыводящей системы: затрудненное мочеиспускание, задержка мочеиспускания, почечная недостаточность; общие нарушения: повышенная утомляемость, периферические отеки.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД». Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности. 04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

**Web-сайт:** [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua)

*Дата последнего пересмотра.* 12.08.2019

