

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НІГІСЕМ

**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 (E 171); триацетин; заліза оксид жовтий (E 172); оболонка для таблеток по 10 мг: суміш для плівкового покриття Opadry Pink: тальк; гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); поліетиленгліколь (макрогол); титану діоксид (E 171); заліза оксид червоний (E 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 інервується парасимпатичними холінергічними нервами. Ацетилхолін скорочує гладкі м'язи детрузора, впливаючи на мускаринові рецептори, що переважно представлені M3 підтипом. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було встановлено, що соліфенацин є конкурентним специфічним антагоністом холінергічних рецепторів переважно M3 підтипу. 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<sub>max</sub>) досягається через 3–8 годин. Час досягнення максимальної концентрації (t<sub>max</sub>) не залежить від дози препарату. Показники C<sub>max</sub> і площі під кривою (AUC) збільшуються пропорційно до дози у діапазоні від 5 мг до 40 мг. Абсолютна біодоступність становить приблизно 90 %. Прийом їжі на значення C<sub>max</sub> та AUC соліфенацину не впливає. Розподіл. Соліфенацин значною мірою (майже 98 %) зв'язується з білками плазми крові, головним чином з  $\beta$ 1-кислим глікопротеїном. Метаболізм. Соліфенацин значною мірою метаболізується у печінці, головним чином цитохромом P450 3A4 (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, було ідентифіковано 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 <sup>14</sup>C-міченого соліфенацину приблизно 70 % радіоактивної мітки проявляється у сечі і 23 % - у фекаліях. Із сечею 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 діапазоні 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 (від 65 до 80 років) і у здорових добровольців молодого та зрілого віку (< 55 років). Середня швидкість абсорбції, виражена показником t<sub>max</sub>, 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<sub>max</sub> 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 < 30 мл/хв) експозиція соліфенацину значно вища: збільшення C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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; - пацієнтам із затримкою сечовипускання, із важкими 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»); - пацієнтам 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 ефекти, а також небажані наслідки. 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 препаратів, 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, малоімовірно, 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 підвищує AUC соліфенацину в 3 рази. Таким чином, максимальну дозу препарату Нігісем необхідно обмежити до 5 мг при одночасному застосуванні з кетоконазолом чи 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, щонайменше підвищену спорідненість (наприклад з верапамілом, дилтіаземом), та індукторами ферменту CYP3A4 (наприклад 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 їх вплив на протромбіновий час. Дигоксин. Прийом лікарського засобу не впливає на фармакокінетику дигоксину.

**Особливості застосування.** Перед початком лікування препаратом 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; - з ризиком зниження моторики шлунково-кишкового тракту; - з тяжкою нирковою (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та помірною печінковою (показник за шкалою Чайлда - П'ю 7-9) недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»); дози для цих пацієнтів не мають перевищувати 5 мг; - при одночасному прийомі сильних інгібіторів CYP3A4, наприклад кетоконазолу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); - 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 спостерігалось подовження інтервалу QT і тріпотіння/мерехтіння шлуночків (torsade de pointes). Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу хворим із підвищеною активністю сфинктера нейрогенного походження не досліджено. У деяких пацієнтів, які застосовували соліфенацину сукцинат, повідомлялося про ангіоневро-тичний 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 з 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 у молоко 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 і 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. 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. Застосування потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4. Максимальна доза лікарського засобу має бути обмежена 5 мг при одночасному прийомі з кетоназолом або терапевтичними дозами інших активних інгібіторів ферменту 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 прийому їжі.

**Діти.** Не досліджували безпеку та ефективність застосування препарату дітям, 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 передозування, 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 – застосовують фізостигмін або карбахол; – судоми або підвищена збудливість – вводять бензодіазепіни; – недостатність з боку органів дихання – здійснюють штучну вентиляцію легенів; – тахікардія – застосовують бета-блокатор; – затримка сечовипускання – проводять катетеризацію; – мідріаз – застосовують очні краплі, наприклад пілокарпін, та/або поміщають пацієнта у темну кімнату. 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, аритмії, застійна серцева недостатність).

**Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: інфекції сечовивідних шляхів, цистит; з боку імунної системи: анафілактична реакція; з боку метаболізму та травлення: зниження апетиту, гіперкаліємія; з боку психіки: галюцинації, сплутаність свідомості, марення; з боку нервової системи: сонливість, порушення смаку, запаморочення, головний біль; з боку органів зору: нечіткість зору, сухість очей, глаукома; з боку серця: тріпотіння/мерехтіння шлуночків серця (torsade de pointes), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, фібриляція передсердь, відчуття серцебиття, тахікардія; з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: сухість слизової оболонки носової порожнини, дисфонія; з боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, запор, нудота, диспепсія, біль у животі, гастроєзофагеальний рефлюкс, сухість у горлі, непрохідність товстого кишечника, копростаз, блювання, кишкова непрохідність, абдомінальний дискомфорт; гепатобіліарні розлади: порушення функцій печінки, порушення у даних лабораторних досліджень печінкових проб; з боку шкіри і підшкірних тканин: сухість шкіри, свербіж, висипання, мультиформна еритема, кропив'янка, набряк Квінке, ексфолювативний дерматит; з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м'язова слабкість; з боку нирок та сечовивідної системи: утруднене сечовипускання, затримка сечовипускання, ниркова недостатність; загальні порушення: підвищена втомлюваність, периферичний набряк.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. 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](http://www.vitamin.com.ua)

*Дата останнього перегляду.* 12.08.2019

