

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vesicare, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vesicare 5 mg õhukese polümeerikattega tablett.

Iga tablett sisaldab 5 mg solifenatsiinsuktsinaati, mis vastab 3,8 milligrammile solifenatsiinile.

INN. *Solifenacinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat (107,5 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Vesicare 5 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablett:

5 mg tablett on ümmargune helekollane tablett, millel on Astellas Pharma logo ja samal küljel number 150.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Uriinipidamatuse ja/või suurenenud urineerimissageduse ja -pakitsuse sümptomaatiline ravi üliaktiivse põie sündroomiga patsientidel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

*Täiskasvanud, sh eakad*

Solifenatsiini soovitatav ööpäevane annus on 5 mg. Vajadusel võib solifenatsiinsuktsinaadi ööpäevast annust suurendada 10 milligrammini.

*Lapsed*

Ravimi ohutust ja toimet pole lastel seni uuritud. Seetõttu ei ole Vesicare soovitatav lastel kasutada.

*Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $>30$  ml/min) pole annust vaja korrigeerida. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) tuleb antud ravimit kasutada ettevaatlikult ning ööpäevane annus ei tohi ületada 5 mg (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 7...9) tuleb antud ravimit kasutada ettevaatlikult ning ööpäevane annus ei tohi ületada 5 mg (vt lõik 5.2).

*Tsütokroom P450 3A4 tugevad inhibiitorid*

Kui patsient saab samaaegselt ravi ketokonasooli või mõne muu tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, näiteks ritonaviir, nelfinaviir, itrakonasool, ei tohi Vesicare'i maksimaalne annus ületada 5 mg (vt lõik 4.5).

### Manustamisviis

Vesicare tuleb sisse võtta suu kaudu ning tablett alla neelata tervelt, koos vedelikuga. Ravimit võib võtta nii koos söögiga kui ilma söögita.

### **4.3 Vastunäidustused**

Solifenatsiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb kusepeetus, raske seedetrakti seisund (sh toksiline megakoolon), *myasthenia gravis* või suletudnurga glaukoom, ja patsientidele, kellel on risk mainitud seisundite tekkeks.

- Patsiendid, kellel on ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Hemodialüüsi saavad patsiendid (vt lõik 5.2).
- Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 5.2).
- Raske neerukahjustuse või mõõduka maksakahjustusega patsiendid või patsiendid, kes saavad ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, näiteks ketokonasool (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Enne Vesicare ordineerimist tuleb patsienti uurida ka teiste sagenenud urineerimise põhjuste suhtes (südamepuudulikkus või neeruhaigus). Kui patsiendil on kuseteede infektsioon, tuleb alustada ravi sobiva antibiootikumiga.

Vesicare tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on:

- kliiniliselt oluline põie väljavoolu obstruktsioon, mille korral tekib uriini retentsiooni oht.
- seedetrakti obstruktiivsed häired.
- risk seedetrakti motoorika aeglustumisele.
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min; vt lõigud 4.2 ja 5.2), ööpäevased annused ei tohi ületada neil patsientidel 5 mg.
- mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' skoor 7...9; vt lõigud 4.2 ja 5.2), ööpäevased annused ei tohi ületada neil patsientidel 5 mg.
- tugevate CYP3A4 inhibiitorite, nt ketokonasool, samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5).
- hiatushernia/gastroösofageaalne reflukshaigus ja/või patsiendid, kes samaaegselt manustavad ravimeid (nagu bisfosfonaadid), mis võivad põhjustada või süvendada ösofagiiti.
- autonoomne neuropaatia.

QT intervalli pikenemine ja *torsade de pointes* on tekkinud patsientidel, kellel on riskifaktorid, nagu eelnev pikenenud QT sündroom ja hüpokaleemia.

Neuroloogilise geneesiga detruusorlihase hüperaktiivsusega patsientidel pole ravimi ohutust ja efektiivsust seni uuritud.

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Mõnel solifenatsiinsuktsinaati kasutaval patsiendil on tekkinud angioödeem koos hingamisteede obstruktsiooniga. Angioödeemi tekkimisel tuleb solifenatsiinsuktsinaadi võtmine lõpetada ja rakendada vastavat ravi ja/või vajalikke meetmeid.

Mõnedel patsientidel, keda on ravitud solifenatsiinsuktsinaadiga on tekkinud anafülaktiline reaktsioon. Patsientidel, kellel tekib anafülaktiline reaktsioon, tuleb solifenatsiinsuktsinaadi manustamine lõpetada ja rakendada vastavat ravi ja/või vajalikke meetmeid.

Vesicare maksimaalne toime ei avaldu enne 4 nädalat.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakoloogilised koostoimed

Samaaegne antikolinergiliste ravimite kasutamine võib põhjustada nende toime tugevnemist ning soovimatute kõrvaltoimete ilmnemist. Pärast Vesicare-ravi lõpetamist ja enne teise antikolinergilise ravimi kasutamist tuleb pidada ligikaudu ühe nädala jagu vahet. Samaaegsel kolinoretseptorite agonistide manustamisel võib solifenatsiini terapeutiline toime väheneda. Solifenatsiin võib nõrgendada seedetrakti mootorikat stimuleerivate ravimite (nagu metoklopramiid ja tsisapriid) toimet.

### Farmakokineetilised koostoimed

*In vitro* uuringutes on selgunud, et terapeutilistes kontsentratsioonides ei inhibeeri solifenatsiin CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4 isoensüüme, mis pärinevad inimese maksa mikrosoomidest. Seetõttu on ebatõenäoline, et solifenatsiin muudaks nende CYP isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite kliirensit.

### Teiste ravimite toime solifenatsiini farmakokineetikale

Solifenatsiini metaboliseerib maksas ensüüm CYP3A4. Samaaegne tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (200 mg päevas) manustamine põhjustas solifenatsiini *AUC* kahekordse tõusu, samas kui ketokonasooli manustamine annuses 400 mg päevas tekitas solifenatsiini *AUC* kolmekordse tõusu. Seetõttu peab Vesicare'i maksimaalne ööpäevane annus piirduma kuni 5 milligrammiga, kui seda kasutada samaaegselt ketokonasooliga või terapeutilistes annustes mõne muu tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ritonaviir, nelfinaviir, itrakonasool) (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse või mõõduka maksakahjustusega patsientidel on solifenatsiini ja tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine vastunäidustatud. Ensüüminduktsiooni toimet solifenatsiini ja tema metaboliitide farmakokineetikale pole uuritud, samuti pole uuritud suurema afiinsusega CYP3A4 substraatide toimet kokkupuutel solifenatsiiniga. Kuna solifenatsiini metaboliseerib CYP3A4, on farmakokineetilised koostoimed võimalikud teiste, suurema afiinsusega CYP3A4 substraatidega (nt verapamiil, diltiaseem) ja CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin).

### Solifenatsiini toime teiste ravimite farmakokineetikale

#### *Suukaudsed rasestumisvastased ravimid*

Vesicare'i manustamine ei ole põhjustanud solifenatsiini farmakokineetilist koostoimet kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega (etüüülöstradiol/levonorgestrel).

#### *Varfariin*

Vesicare'i manustamine ei mõjutanud *R*-varfariini või *S*-varfariini farmakokineetikat ega nende mõju protrombiinajale.

#### *Digoksiin*

Vesicare'i manustamisel pole mõju digoksiini farmakokineetikale täheldatud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed naiste kohta, kes on solifenatsiini kasutamise ajal rasedaks jäänud. Loomkatsed ei näita otsest kahjulikku toimet viljakusele, embrüo/loote arengule ega sünnitusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ravimi määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

### Imetamine

Puuduvad andmed solifenatsiini eritumise kohta inimese rinnapiima. Hiirtel eritusid solifenatsiin ja/või tema metaboliidid emapiima ning põhjustasid annusest sõltuvat arengupeatust vastsündinud hiirtel (vt lõik 5.3). Seetõttu tuleb rinnaga toitmise ajal Vesicare'i kasutamisest hoiduda.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuna solifenatsiin, nagu ka teised antikolinergilised ained, võib põhjustada nägemise hägustumist ja, aeg-ajalt, unisust ning väsimust (vt lõik 4.8), võib ravim mõjutada negatiivselt autojuhtimist ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Solifenatsiini farmakoloogiliste toimete tõttu võib Vesicare põhjustada (tavaliselt) kergeid või mõõdukaid antikolinergilisi kõrvaltoimeid. Antikolinergiliste kõrvaltoimete sagedus on seotud annuste suurusega.

Kõige sagedamini esinev kõrvaltoime Vesicare'i puhul oli suukuivus. See esines 11% patsientidel, keda raviti annusega 5 mg üks kord päevas, 22% patsientidel, keda raviti annusega 10 mg üks kord päevas ja 4% patsientidel, kes said platseeboravimit. Suukuivus oli tavaliselt kerge ning oli vaid üksikutele juhtudel ravi katkestamise põhjuseks. Üldiselt oli patsientide ravisoostumus ravimi suhtes väga kõrge (ligikaudu 99%) ja ligikaudu 90% patsientidest, keda Vesicare'iga raviti, kasutasid ravimit kogu uuringuperioodi – 12 nädala vältel.

##### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage >1/100, <1/10	Aeg-ajalt >1/1000, <1/100	Harv > 1/10000, <1/1000	Väga harv <1/10,000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kuseteede infektsioon Tsüstiit			
Immuunsüsteemi häired						Anafülaktiline reaktsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired						Vähenenud söögiisu* Hüperkaleemia*
Psühhiaatrilised häired					Hallutsinatsioonid* Segasusseisund*	Delirium*
Närvisüsteemi häired			Somnolentsus Maitsetundlikkuse häired	Pearinglus* Peavalu*		
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine	Silmade kuivus			Glaukoom*
Südame häired						Torsade de pointes* QT intervalli pikenemine EKG-s* Kodade fibrillatsioon* Palpitatsioonid* Tahhükardia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Kuivustunne ninas			Düsfoonia*
Seedetrakti häired	Suu kuivus	Kõhukinnisus Iiveldus Düspepsia Kõhuvalu	Gastro-ösofageaalne reflukshaigus Kurgu kuivus	Jämesoole obstruktsioon Väljaheite toppamus Oksendamise*		Iileus* Ebamugavustunne kõhus*
Maksa ja sapiteede häired						Maksafunktsiooni häired* Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded normist*

Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Kuiv nahk	Pruritus* Lööve*	Multiformne erüteem* Urtikaaria* Angioödeem	Eksfoliativne dermatiit*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused						Lihasnõrkus*
Neerude ja kuseteede häired			Urineerimisraskused	Kusepeetus		Neerukahjustus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Väsimus Perifeerne turse			

\*turuletulekujärgselt täheldatud

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Solifenatsiinsuksinaadi üleannustamine võib põhjustada raskeid antikolinergilisi toimeid. Kogemata ühele patsiendile manustatud solifenatsiinsuksinaadi suurim annus on olnud 280 mg 5 tunni jooksul, mille tulemusena tekkisid muutused vaimses seisundis, mis ei vajanud haiglaravi.

### Ravi

Solifenatsiinsuksinaadi üleannustamise korral tuleb patsiendile manustada aktiivsütt. Maoloputus on efektiivne, kui see sooritatakse 1 tunni jooksul, kuid oksendamist ei tohi esile kutsuda.

Nagu teistegi antikolinergiliste ainete puhul, saab sümptomeid ravida järgmiselt:

- Rasked tsentraalsed antikolinergilised nähud, nagu hallutsinatsioonid või väljendunud erutus: manustada füsostigmiini või karbakooli.
- Krampid või väljendunud erutus: manustada bensodiasepiine.
- Hingamispuudulikkus: kunstlik ventilatsioon.
- Tahhükardia: manustada beetablokaatoreid.
- Kusepeetus: kateteriseerimine.
- Müdriaas: manustada pilokarpiini silmatilku ja/või paigutada patsient pimedasse ruumi.

Nagu teistegi antimuskariinsete ravimite puhul, tuleb üleannustamise korral pöörata erilist tähelepanu patsientidele, kellel on risk QT-intervalli piknemisele (nt hüpokaleemia, bradükardia ja samaaegne QT-intervalli pikendavate ravimite manustamine) ja kellel on kaasnevana mõni südamehaigus (nt müokardi isheemia, arütmia, südame paispuudulikkus).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kuseteede spasmolüütikumid,  
ATC kood: G04BD08.

### Toimemehhanism

Solifenatsiin on konkureeriv, spetsiifiline kolinoretseptori antagonist.

Kusepõit innerveerivad parasümpaatilised kolinergilised närvikiud. Atsetüülkoliin kontraheerib detruusori silelihaskiude muskariinergiliste kolinoretseptorite kaudu, millest enamik on M<sub>3</sub>-retseptorid. *In vitro* ja *in vivo* tehtud farmakoloogilistest uuringutest on selgunud, et solifenatsiin on

muskariinitüüpi M<sub>3</sub>-retseptorite konkureeriv inhibiitor. Lisaks sellele on uuringud näidanud, et solifenatsiin on muskariiniretseptorite spetsiifiline antagonist, samal ajal kui tal on mitmete teiste retseptorite ja ionikanalite suhtes madal afiinsus või see puudub üldse.

### Farmakodünaamilised toimed

Ravi Vesicare'iga annustes 5 mg ja 10 mg päevas uuriti mitmes topeltpimedas, randomiseeritud, kontrollitud kliinilises uuringus nii meestel kui naistel, kellel oli põie üliaktiivsuse sündroom. Allpool olevas tabelis olevatest andmetest võib näha, et nii 5 mg kui 10 mg Vesicare'i annuste kasutamine andis statistiliselt olulisi positiivseid tulemusi nii esimeses kui teiseses tulemusnäitajas võrreldes platseeboga. Ravimi tõhusust märgati esimese nädala jooksul pärast ravi alustamist ning see stabiliseerus 12 nädalaga. Pikaajaline avatud uuring näitas, et efekt püsis vähemalt 12 kuud. Pärast 12 nädalat kestnud ravi ei esinenud ligikaudu 50% inkontinentsi all kannatavatest patsientidest inkontinentsiepisoodide ning lisaks saavutasid ligikaudu 35% patsientidest urineerimispakitsuse harvenemise vähem kui kaheksale korrale päevas. Põie üliaktiivsuse sündroomi sümptomite eduka ravi tulemuseks on ka elukvaliteedi paranemine – inimesed hindasid oma üldist tervist paremaks, vähenes inkontinentsi mõju igapäevaelule, vähenesid liikuvuse piiratus, sotsiaalne piiratus, sümptomite raskus, raskusastme näitajad ja uni/energia.

### *Nelja kontrollitud 3. faasi 12-nädalast ravi käsitleva uuringu ühistulemused*

	<b>Platseebo</b>	<b>Vesicare 5 mg 1 kord päevas</b>	<b>Vesicare 10 mg 1 kord päevas</b>	<b>Tolterodiin 2 mg 2 korda päevas</b>
<b>Urineerimiskordade arv/24h</b>				
Keskmine algväärtus	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskmine vähenemine algväärtuse suhtes	1,4	2,3	2,7	1,9
Muutus algväärtuse suhtes, %	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p väärtus*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Urineerimisvajaduse episoodide arv/24 h</b>				
Keskmine algväärtus	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskmine vähenemine algväärtuse suhtes	2,0	2,9	3,4	2,1
Muutus algväärtuse suhtes, %	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p väärtus*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Inkontinentsiepisoodide arv/24 h</b>				
Keskmine algväärtus	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskmine vähenemine algväärtuse suhtes	1,1	1,5	1,8	1,1
Muutus algväärtuse suhtes, %	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p väärtus*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Noktuuriaepisoodide arv/24 h</b>				
Keskmine algväärtus	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskmine vähenemine algväärtuse suhtes	0,4	0,6	0,6	0,5
Muutus algväärtuse suhtes, %	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p väärtus*		0,025	<0,001	0,199
<b>Urineerimisel väljunud uriini maht/urineerimispakitsus</b>				
Keskmine algväärtus	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskmine suurenemine algväärtuse suhtes	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
Muutus algväärtuse suhtes, %	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250

p väärtus*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Sidemete arv/24 h</b>				
Keskmine algväärtus	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskmine vähenemine algväärtuse suhtes	0,8	1,3	1,3	1,0
Muutus algväärtuse suhtes, %	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p väärtus*		<0,001	<0,001	0,010

**Märkus:** Neljas määrava tähtsusega uuringus kasutati Vesicare 10 mg ja platseebot. Kahes uuringus neljast kasutati ka Vesicare 5 mg ning ühes neist lisaks tolterodiini 2 mg 2 korda päevas.

Üheski uuringus ei hinnatud kõiki parameetreid ja ravivõimalusi korraga. Seetõttu võib nimetatud patsientide arv erineda parameetriti ja ravigrupiti.

\*p-väärtus kogemustega paari puhul võrreldes platseeboga.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Vesicare'i tablettide sissevõtmise järel tekib maksimaalne solifenatsiini plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 3...8 tunni järel. Maksimaalne plasmakontsentratsioon  $t_{max}$  annusest ei sõltu.  $C_{max}$  ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenevad proportsionaalselt annuste 5 mg kuni 40 mg juures. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 90%.

Söömine ei mõjuta solifenatsiini maksimaalset plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) ja kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC).

### Jaotumine

Solifenatsiini näiv jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 600 liitrit. Solifenatsiin seotakse enamjaolt (peaaegu 98%) plasmavalkudega, peamiselt alfa1-happelise glükoproteiiniga.

### Biotransformatsioon

Solifenatsiin metaboliseeritakse enamjaolt maksas, peamiselt tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) poolt. Siiski eksisteerib ka alternatiivne metabolismitee, mis võib olla abiks solifenatsiini metaboliseerimisel. Solifenatsiini süsteemne kliirens on ligikaudu 9,5 L/h ja terminaalne poolväärtusaeg 45...68 tundi. Pärast suukaudset manustamist on lisaks solifenatsiinile vereplasmast leitud ka üks farmakoloogiliselt aktiivne (4R-hüdroksüsolfenatsiin) ja kolm inaktiivset metaboliiti (solifenatsiini N-glükuroniid, N-oksiid ja 4R-hüdroksü-N-oksiid).

### Eritumine

Pärast ühekordset 10 mg [ $^{14}C$ -märgistatud]-solifenatsiini manustamist leiti 26 päeva möödudes ligikaudu 70% radioaktiivsusest uriinis ning 23% väljaheites. Uriiniga eritub peaaegu 11% radioaktiivsusest muutumatu aktiivse solifenatsiinina; ligikaudu 18% N-oksiidmetaboliidina, 9% 4R-hüdroksü-N-oksiidmetaboliidina ja 8% 4R-hüdroksümetaboliidina (aktiivne metaboliit).

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Farmakokineetilised omadused muutuvad annustega võrreldes lineaarselt.

### Patsientide erigrupid

#### Eakad

Patsiendi vanusest sõltuvalt pole ravimi annust vaja korrigeerida. Uuringud tervete eakatega (vanus 65 kuni 80 aastat) on näidanud, et AUC-na väljendatuna oli nende organismi reaktsioon solifenatsiinsuksinaadile (5 mg ja 10 mg üks kord päevas) tervete noortega (vanus alla 55 aasta) võrrelduna sarnane. Keskmine imendumise kiirus, mida väljendab  $t_{max}$ , oli eakate seas veidi aeglasem ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 20% pikem eakatel isikutel. Neid erinevusi ei peetud uuringutulemuste alusel kliiniliselt olulisteks.

Lastel ja noorukitel pole solifenatsiini farmakokineetikat uuritud.

### *Sugu*

Sugu solifenatsiini farmakokineetikat ei mõjuta.

### *Rass*

Rassiline kuuluvus solifenatsiini farmakokineetikat ei mõjuta.

### *Neerukahjustus*

Solifenatsiini  $AUC$  ja  $C_{max}$  kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei erinenud märkimisväärselt tervete vabatahtlike vastavatest parameetritest. Raske neerukahjustusega patsientide puhul (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) oli vastus solifenatsiinile tunduvalt tugevam kui kontrollgrupis,  $C_{max}$  suurenes ligikaudu 30%,  $AUC$  rohkem kui 100% ja  $t_{1/2}$  rohkem kui 60%. Kreatiniini kliirensi ja solifenatsiini kliirensi vahel leiti statistiliselt oluline seos. Hemodialüüsi saavatel patsientidel pole solifenatsiini farmakokineetikat uuritud.

### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 7...9) jäi  $C_{max}$  samaks,  $AUC$  suurenes 60% ja  $t_{1/2}$  kahekordistus. Raske maksakahjustusega patsientidel pole solifenatsiini farmakokineetikat uuritud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, viljastumisvõime, loote arengu, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Pre- ja postnataalsetes uuringutes hiirtel põhjustas emasloomale solifenatsiini manustamine imetamisperioodil hiirepoegadel annusest sõltuva sünnijärgse elulemuse alanemise, sünnikaalu vähenemise ja füüsilise arengu aeglustumise kliiniliselt olulisel määral. Kõrgem annus-sõltuv suremus ilma eelnevate kliiniliste tunnusemärkideta ilmnis juveniilsetel hiirtel, kellele oli alates 10. või 21. postnataalsest päevast manustatud farmakoloogilist toimet põhjustavaid annuseid, mõlemal grupil oli kõrgem suremus võrreldes täiskasvanud isenditega. Juveniilsetel hiirtel, kellele manustati ravimit alates 10. postnataalsest päevast, oli plasmaekspositsioon suurem kui täiskasvanud isenditel; alates 21. postnataalsest päevast oli süsteemne eksponeeritus võrreldav täiskasvanud isenditega. Juveniilsete hiirte kõrgema suremuse kliiniline olulisus ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

maisitärklis,  
laktoosmonohüdraat,  
hüpromelloos,  
magneesiumstearaat.

#### *Kate:*

makrogool 8000,  
talk,  
hüpromelloos,  
titaandioksiid (E171),  
kollane raudoksiid (E172).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.



### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

Pärast esmakordset pudeli avamist võib tablette säilitada 6 kuud. Hoida pudel tihedalt suletuna.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Pakend:

PVC/alumiiniumi blisterpakend või HDPE pudel PP kaanega.

#### *Pakendi suurus blisterpakendil:*

3, 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 või 200 tabletti pakendis (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

#### *Pakendi suurus pudelil:*

100 tabletti (kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Astellas Pharma d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

467505

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.02.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.05.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2018