

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Solifenacin PMCS 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Solifenacin PMCS 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Solifenacin PMCS 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks tablett sisaldab 5 mg solifenatsiinsuktsinaati, mis vastab 3,8 mg solifenatsiinile.

Tedaolevat toimet omav abiaine: 55,25 mg laktoosmonohüdraati.

Solifenacin PMCS 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks tablett sisaldab 10 mg solifenatsiinsuktsinaati, mis vastab 7,5 mg solifenatsiinile.

Tedaolevat toimet omav abiaine: 110,5 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Solifenacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Solifenacin PMCS 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollased, ümmargused kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 6 mm.

Solifenacin PMCS 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: roosad, ümmargused kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 7 mm.

## 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, sealhulgas eakad*

Soovitav annus on 5 mg solifenatsiinsuktsinaati üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada kuni 10 mg solifenatsiinsuktsinaadini üks kord ööpäevas.

#### *Lapsed*

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ei ole senini veel kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi Solifenacin PMCS'i lastel kasutada.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 30 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) patsiente tuleb ravida ettevaatusega ja annus ei tohi ületada 5 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 7...9) patsiente tuleb ravida ettevaatusega ja nende annus ei tohi ületada 5 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

### *Tsütokroom P450 3A4 tugevad inhibiitorid*

Solifenacin PMCS maksimaalne annus ei tohi ületada 5 mg, kui seda kasutatakse samaaegselt ketokonasooli või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite, nt ritonaviiri, nelfinaviiri, itrakonasooliga terapeutilistes annustes (vt lõik 4.5).

### Manustamisviis

Solifenacin PMCS tuleb sisse võtta suu kaudu ja neelata alla tervelt koos vedelikuga. Seda võib võtta sõltumata söögiaegadest.

## **4.3 Vastunäidustused**

Solifenatsiin on vastunäidustatud järgmistele patsientidele:

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel esineb uriinipeetus, raske gastrointestinaalne seisund (sealhulgas toksiline megakoolon), *myasthenia gravis* või suletudnurga glaukoom ja kellel on risk nende seisundite tekkeks.
- Hemodialüüsi saavad patsiendid (vt lõik 5.2).
- Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 5.2).
- Raske neerukahjustuse või mõõduka maksakahjustusega patsiendid, kes saavad ravi tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, nt ketokonasool (vt lõik 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Enne ravi alustamist solifenatsiiniga tuleb kaaluda muid sagenenud urineerimise põhjuseid (südamepuudulikkus või neeruhaigus). Kui esineb kuseteede infektsioon, tuleb alustada sobivat antibakteriaalset ravi.

Solifenatsiini 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) ja neil patsientidel ei tohi annus ületada 5 mg,
- mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh skoor 7 kuni 9; vt lõigud 4.2 ja 5.2) ja neil patsientidel ei tohi annus ületada 5 mg,
- samaaegne tugevate CYP3A4 inhibiitorite, nt ketokonasooli, kasutamine (vt lõigud 4.2 ja 4.5),
- hiaatushernia (lahisong)/gastroösofageaalne reflukshaigus ja/või kes võtavad samaaegselt ravimeid (nt bisfosfonaadid), mis võivad põhjustada või ägestada ösofagiiti,
- autonoomne neuropaatia.

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

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

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

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

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

Solifenatsiini maksimaalne toime avaldub kõige varem 4 nädala pärast.

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

##### Farmakoloogilised koostoimed

Samaaegne antikolinergiliste ravimite kasutamine võib põhjustada nende toime tugevnemist ning soovimatute kõrvaltoimete ilmumist. Pärast ravi lõpetamist solifenatsiiniga ja enne teise antikolinergilise ravimi kasutamist tuleb pidada ligikaudu üks nädal vahet. Samaaegsel kolinoretseptorite agonistide manustamisel võib solifenatsiini terapeutiline toime väheneda.

Solifenatsiin võib nõrgendada seedetrakti motoorikat stimuleerivate ravimite nt metoklopramiidi ja tsisapriidi 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 ööpäevas) manustamine põhjustas solifenatsiini AUC kahekordse tõusu, samas kui ketokonasooli manustamine annuses 400 mg ööpäevas tekitas solifenatsiini AUC kolmekordse tõusu. Seetõttu peab solifenatsiini maksimaalne ööpäevane annus olema kuni 5 mg, kui seda kasutada samaaegselt ketokonasooliga või mõne teise tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (nt ritonaviir, nelfinaviir, itrakonasool) terapeutilises annuses (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse või mõõduka maksakahjustusega patsientidel on solifenatsiini ja tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne kasutamine vastunäidustatud.

Ensüümi induktsiooni toimet solifenatsiini ja tema metaboliitide farmakokineetikale ei ole uuritud, samuti ei ole 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*

Solifenatsiini manustamine ei ole põhjustanud solifenatsiini farmakokineetilist koostoimet kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega (etünnüülöstradiol/levonorgestrel).

###### *Varfariin*

Solifenatsiini manustamine ei mõjutanud R-varfariini või S-varfariini farmakokineetikat ega nende mõju protrombiini ajale.

###### *Digoksiin*

Solifenatsiini kasutamisel ei täheldatud toimet digoksiini farmakokineetikale.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed naiste kohta, kes on rasedunud solifenatsiini võtmise ajal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet viljakusele, embrüo/loote arengule või sünnitusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ravimi määramisel rasedatele on vajalik ettevaatus.

### Imetamine

Puuduvad andmed solifenatsiini eritumise kohta rinnapiima. Hiirtel eritusid solifenatsiin ja/või tema metaboliidid piima ja põhjustasid annusest sõltuvat arengupeatust vastündinud hiirtel (vt lõik 5.3). Seetõttu tuleb imetamise ajal vältida Solifenacin PMCS'i kasutamist.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna sarnaselt teistele antikolinergilistele ravimitele võib ka solifenatsiin põhjustada nägemise hägustumist ning aeg-ajalt unisust ja väsimust (vt lõik 4.8), võib ravim mõjuda autojuhtimisele ja masinate kasutamise võimele negatiivselt.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Solifenatsiini farmakoloogilise toime tõttu võib Solifenacin PMCS põhjustada (tavaliselt) kergeid või mõõdukaid antikolinergilisi kõrvaltoimeid. Antikolinergiliste kõrvaltoimete sagedus sõltub annusest.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks oli solifenatsiini puhul suukuivus. See esines 11 %-l patsientidest, keda raviti annusega 5 mg üks kord ööpäevas, 22 %-l patsientidest, keda raviti annusega 10 mg üks kord ööpäevas ja 4 %-l platseeboga ravitud patsientidest. Suukuivus oli tavaliselt kerge ja viis ainult üksikjuhtudel ravi katkestamiseni. Üldiselt oli allumine ravirežiimile väga kõrge (ligikaudu 99 %) ja ligikaudu 90 % solifenatsiiniga ravitud patsientidest lõpetas täieliku 12-nädalase uuringuravi perioodi.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥ 1/10000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kusetee infektsioon Tsüstiit			
Immuunsüsteemi häired						Anafülaktiline reaktsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired						Söögiisu vähenemine* Hüperkaleemia*
Psühhiaatrilised häired					Hallutsinatsioonid* Segasus- seisund*	Deliirium*
Närvisüsteemi häired			Unisus Maitsetund- likkuse häired	Pearinglus* Peavalu*		
Silma		Hägune	Silmade kuivus			Glaukoom

<b>kahjustused</b>		nägemine				
<b>Südame häired</b>						<i>Torsade de pointes*</i> QT-intervalli pikenemine EKG-s* Kodade fibrillatsioon* Palpitatsioonid* Tahhükardia*
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			Ninakuivus			Düsfoonia*
<b>Seedetrakti häired</b>	Suukuivus	Kõhu-kinnisus Iiveldus Düspepsia Kõhuvalu	Gastro-ösofageaalne reflukshaigus Kurgu kuivus	Jämesoole obstruktsioon Rooja toppamus Oksendamine*		Iileus* Ebamugavustunne kõhus*
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>						Maksa-funktsiooni häired* Kõrvalekalded maksa-funktsiooni näitavates analüüsides*
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Nahakuivus	Kihelus* Nahalööve*	<i>Erythema multiforme*</i> Urtikaaria* Angioödeem*	Eksfoliatiivne dermatiit*
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>						Lihasnõrkus*
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Urineerimisraskused	Kusepeetus		Neerukahjustus*
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			Väsimus Perifeersed tursed			

\*turuletulekujärgselt täheldatud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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 haiglaravi mittevajavad muutused vaimses seisundis.

### 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:

- Raskest tseentraalsed antikolinergilised nähud, nagu hallutsinatsioonid või väljendunud erutus: manustada füsostigmiini või karbakooli.
- Krambid või väljendunud erutus: manustada bensodiasepiine.
- Hingamispuudulikkus: kunstlik hingamine.
- 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 pikenedamisele (nt hüpokaleemia, bradükardia ja samaaegne QT-intervalli pikendavate ravimite manustamine) ning kellel on mõni kaasuv 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 ioonkanalite suhtes madal afiinsus või see puudub üldse.

#### Farmakodünaamilised toimed

Ravi solifenatsiiniga annustes 5 mg ja 10 mg ööpäevas uuriti mitmes topeltpimesas, randomiseeritud, kontrollitud kliinilises uuringus nii meestel kui naistel, kellel oli üliaktiivne põie sündroom. Allpool olevas tabelis olevatest andmetest võib näha, et nii 5 mg kui 10 mg solifenatsiini 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 inkontinentsiepisooide ning lisaks saavutasid ligikaudu 35% patsientidest urineerimispakitsuse harvenemise vähem kui kaheksale korrale päevas. Üliaktiivse põie sündroomi sümptomite ravimine annab kasu ka mitmete elukvaliteedi näitajate osas, nt üldine tervisetaju, inkontinentsi mõju, rollipiirangud, kehalised piirangud, sotsiaalsed piirangud, emotsioonid, sümptomite raskus, haiguse raskuse mõõdikud ja uni/energia.

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

	<b>Platseebo</b>	<b>Solifenatsiin 5 mg üks kord ööpäevas</b>	<b>Solifenatsiin 10 mg üks kord ööpäevas</b>	<b>Tolterodiin 2 mg kaks korda ööpäevas</b>
<b>Urineerimiskordade arv/24 h</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>Noktuuria episoodide 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 vähenemine 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 10 mg solifenatsiini ja platseebot. Kahes uuringus neljast kasutati ka 5 mg solifenatsiini ning ühes neist lisaks tolterodiini 2 mg 2 korda ööpäevas.

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

\*p-väärtus paarikaupa võrreldes platseeboga.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Solifenatsiini 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  $C_{\max}$  ja AUC.

### Jaotumine

Solifenatsiini näiline jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 600 liitrit. Solifenatsiin seotakse enamjaolt (peaaegu 98%) plasmavalkudega, peamiselt alfa<sub>1</sub>-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-hüdroksüsolifenatsiin) ja kolm inaktiivset metaboliiti (solifenatsiini N-glükuroniid, N-oksiid ja 4R-hüdroksü-N-oksiid).

### Eritumine

Pärast ühekordset 10 mg [<sup>14</sup>C-märgistatud]-solifenatsiini manustamist leiti 26 päeva möödudes ligikaudu 70% radioaktiivsusest uriinis ning 23% väljaheites. Uriiniga eritub peaaegu 11% radioaktiivsusest muutmata toimeainena; ligikaudu 18% N-oksiidmetaboliidina, 9% 4R-hüdroksü-N-oksiidmetaboliidina ja 8% 4R-hüdroksümetaboliidina (aktiivne metaboliit).

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Terapeutilises annusevahemikus on farmakokineetika lineaarne.

## **Patsientide erirühmad**

### *Eakad*

Patsiendi vanusest sõltuvalt ei ole ravimi annust vaja korrigeerida. Uuringud eakatel on näidanud, et AUC-na väljendatud ekspositsioon solifenatsiinile oli solifenatsiinsuktsinaadi manustamise järel (5 mg ja 10 mg üks kord ööpäevas) tervetel eakatel (vanuses 65...80 aastat) sarnane tervete noortega (vanus alla 55 aasta). Keskmise imendumise kiirus, mida väljendab  $t_{\max}$ , oli eakatel veidi aeglasem ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 20% pikem eakatel isikutel. Neid erinevusi ei peetud uuringutulemuste alusel kliiniliselt olulisteks.

Lastel ja noorukitel ei ole solifenatsiini farmakokineetikat tõestatud.

### *Sugu*

Sugu solifenatsiini farmakokineetikat ei mõjuta.

### *Rass*

Rassiline kuuluvus solifenatsiini farmakokineetikat ei mõjuta.

### *Neerukahjustus*

Solifenatsiini AUC ja  $C_{\max}$  ei erinenud märkimisväärselt kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel tervete vabatahtlike vastavatest parameetritest. Raske neerukahjustusega patsientide puhul (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) oli ekspositsioon solifenatsiinile tunduvalt suurem 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 ei ole 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 ei ole solifenatsiini farmakokineetikat uuritud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, fertiilsuse, embrüo/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. Suurem annusest sõltuv suremus ilma eelnevate kliiniliste tunnusmärkideta ilmnes juveniilsetel hiirtel, kellele oli alates 10. või 21. postnataalsest päevast manustatud farmakoloogilist toimet põhjustavaid annuseid, mõlemal grupil oli suurem suremus võrreldes täiskasvanud isenditega. Juveniilsetel hiirtel, kellele manustati ravimit alates 10. postnataalsest päevast, oli plasmaekspositsioon suurem kui täiskasvanud hiirtel; alates 21. postnataalsest päevast oli süsteemne eksponeeritus võrreldav täiskasvanud hiirtega. Juveniilsete hiirte suurema suremuse kliiniline olulisus ei ole teada.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Talk

Magneesiumstearaat (E470b)

#### Tableti kate

##### **Solifenacin PMCS 5 mg**

*Opadry* kollane OY 32823 (tööstuslik abiainete segu, mis sisaldab järgmisi koostisosi):

Hüpromelloos 6cP (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

##### **Solifenacin PMCS 10 mg**

*Opadry* valge 03B28796 (tööstuslik abiainete segu, mis sisaldab järgmisi koostisosi):

Hüpromelloos 6cP (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

*Opadry* pruun 02F23883 (tööstuslik abiainete segu, mis sisaldab järgmisi koostisosi):

Hüpromelloos 5cP (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

OPA/AL/PVC/Al blister ja karp.

Pakendi suurused: 10, 20, 30, 50, 60, 90 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praha 4

Tšehhi Vabariik

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Solifenacin PMCS 5 mg: 836114

Solifenacin PMCS 10 mg: 836014

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.01.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2018