

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Urizia, 6 mg/0,4 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 6 mg solifenatsiinsuktsinaati, mis vastab 4,5 mg solifenatsiinile ja 0,4 mg tamsulosiinvesinikkloriidi, mis vastab 0,37 mg tamsulosiinile.

INN. *Solifenacinum, tamsulosinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Iga tablett on ümmargune, ligikaudu 9 mm diameetriga, punane õhukese polümeerikattega ja millele on pressitud „6/0,4“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulise suurenemisega kaasnevate mõõdukate kuni raskete uriinipeetuse sümptomite (urineerimispakitsus, suurenenud urineerimissagedus) ja urineerimishäirete sümptomaatiline ravi meestel, kellel monoterapia ei ole andnud piisavat tulemust.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*Täiskasvanud, sh eakad*

Üks Urizia tablett (6 mg/0,4 mg) üks kord ööpäevas suu kaudu koos toiduga või ilma. Maksimaalne ööpäevane annus on üks Urizia tablett (6 mg/0,4 mg).

Tablett tuleb alla neelata tervelt, ilma katki hammustamata või närimata. Ärge purustage tabletti.

*Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Neerufunktsiooni kahjustuse mõju Urizia farmakokineetikale ei ole uuritud. Kuid mõlema toimeaine mõju farmakokineetikale on hästi teada (vt lõik 5.2). Uriziat võib kasutada kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens > 30 ml/min). Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) tuleb antud ravimit kasutada ettevaatusega ning maksimaalne ööpäevane annus on üks Urizia tablett (6 mg/0,4 mg) (vt lõik 4.4).

*Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Maksafunktsiooni kahjustuse mõju Urizia farmakokineetikale ei ole uuritud. Kuid mõlema toimeaine mõju farmakokineetikale on hästi teada (vt lõik 5.2). Uriziat võib kasutada kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor ≤ 7). Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 7...9) tuleb antud ravimit kasutada ettevaatusega ning ööpäevane annus neil patsientidel on üks

Urizia tablett (6 mg/0,4 mg). Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor > 9) on Urizia kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Tsütokroom P450 3A4 mõõdukad ja tugevad inhibiitorid*

Urizia maksimaalne ööpäevane annus on üks tablett (6 mg/0,4 mg). Uriziat tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi mõõduka või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, nt verapamiil, ketokonasool, ritonaviir, nelfinaviir, itrakonasool (vt lõik 4.5).

#### *Lapsed*

Urizial puudub näidustus kasutamiseks lastel ja noorukitel.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Patsiendid, kellel on ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Hemodialüüsi saavad patsiendid (vt lõik 5.2).
- Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid (vt lõik 5.2).
- Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid, kes saavad ravi ka tugeva tsütokroom P450 (CYP) 3A4 inhibiitoriga, näiteks ketokonasool (vt lõik 4.5).
- Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid, kes saavad ravi ka tugeva CYP3A4 inhibiitoriga, näiteks ketokonasool (vt lõik 4.5).
- Patsiendid, kellel esineb raske seedetrakti häire (sh toksiline megakoolon), *myasthenia gravis* või suletudnurga glaukoom ja patsiendid, kellel on risk mainitud seisundite tekkeks.
- Patsiendid, kellel on anamneesis ortostaatiline hüpotensioon.

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

Uriziat tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on:

- raske neerufunktsiooni kahjustus,
- uriinipeetuse risk,
- seedetrakti obstruktsiooniga kulgevad haigused,
- risk seedetrakti motoorika aeglustumisele,
- söögitorulahisong (*hiatus hernia*)/gastroösofageaalne reflukshaigus ja/või patsiendid, kes samaaegselt manustavad ravimeid (nagu bisfosfonaadid), mis võivad põhjustada ösofagiiti või selle ägenemist,
- autonoomne neuropaatia.

Patsiendil tuleb välistada teiste seisundite olemasolu, mis võivad põhjustada sarnaseid sümptomeid eesnäärme healoomulise suurenemisega.

Enne ravi alustamist Uriziaga tuleb hinnata ka teisi sagenenud urineerimise põhjusi (südamepuudulikkus või neeruhaigus). Kui patsiendil on kuseteede infektsioon, tuleb alustada sobivat antibakteriaalset ravi. Patsientidel, kellel on eelnevalt riskifaktorid nt pikk QT intervalli sündroom ja hüpokaleemia, on ravi korral solifenatsiinsuktsinaadiga täheldatud QT intervalli pikenemist ja *torsade de pointes* i.

Mõnedel patsientidel, kes saavad solifenatsiinsuktsinaati ja tamsulosiini, on teatatud angioödeemist koos hingamisteede obstruktsiooniga. Kui esineb angioödeem, tuleb Urizia kasutamine lõpetada ja mitte uuesti alustada. Kasutusele tuleb võtta sobivad meetmed ja/või ravi.

Mõnedel solifenatsiinsuktsinaadiga ravitud patsientidel on teatatud anafülaktilisest reaktsioonist.

Patsientidel, kellel tekivad anafülaktilised reaktsioonid, tuleb Urizia kasutamine lõpetada ja rakendada sobivat ravi ja/või meetmeid.

Nagu teiste alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptori antagonistidega, võib ravi ajal tamsulosiiniga üksikutel juhtudel esineda vererõhu langust, mille tulemusel võib harva esineda minestust. Patsiente tuleb ravi alustamisel Uriziaga

hoiatada, et ortostaatilise hüpotensiooni esimeste sümptomite ilmumisel (pearinglus, nõrkus) istuda või olla lamavas asendis kuni sümptomite taandumiseni.

Mõnedel patsientidel, kes saavad või on saanud eelnevalt ravi tamsulosiinvesinikkloriidiga, on katarakti ja glaukoomi operatsiooni käigus täheldatud „operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi” (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS – kitsa pupilli sündroomi variant). IFIS võib suurendada operatsiooniaegsete ja -järgsete silmatüsistuste tekkeriski. Ravi Uriziaga ei soovitata seetõttu alustada patsientidel, kellele on plaanis teha katarakti või glaukoomi operatsioon. Urizia äräjätmist 1...2 nädalat enne katarakti või glaukoomi operatsiooni on peetud abiks, kuid ravi lõpetamisest saadavat kasu ei ole veel kindlaks tehtud. Operatsioonieelse hindamise käigus arvestavad kirurgid ja silmaarstid, kas patsient, kellel on plaanis katarakti või glaukoomi operatsioon, on saanud ravi Uriziaga, et tagada sobivate meetmete rakendamine IFIS raviks operatsiooni ajal.

Urtiziat tuleb kasutada ettevaatusega kombinatsioonis mõõdukate ja tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.5) ja seda ei tohi kasutada kombinatsioonis tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, nt ketokonasool, patsientidel, kellel on nõrk CYP2D6 metaboliseerija fenotüüp või kes kasutavad tugevaid CYP2D6 inhibiitoreid, nt paroksetiin.

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

Samaaegne mis tahes antikolinergiliste ravimite kasutamine võib põhjustada nende toime tugevnemist ning kõrvaltoimete ilmnemist. Pärast Urizia-ravi lõpetamist ja enne teise antikolinergilise ravimi kasutamist tuleks pidada vahet ligikaudu üks nädal. Samaaegsel kolinoretseptorite agonistide manustamisel võib solifenatsiini terapeutiline toime väheneda.

##### *Koostoimed CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitoritega*

Solifenatsiini samaaegne manustamine ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) (200 mg ööpäevas) põhjustas solifenatsiini  $C_{max}$  1,4 kordse ja AUC kahekordse suurenemise, samas ketokonasool 400 mg ööpäevase annusena suurendas solifenatsiini  $C_{max}$  1,5 korda ja AUC 2,8 korda.

Tamsulosiini samaaegne manustamine ketokonasooliga annuses 400 mg ööpäevas põhjustas tamsulosiini  $C_{max}$  2,2 kordse ja AUC 2,8 kordse suurenemise.

Kuna samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu ketokonasool, ritonaviir, neflinalaviir ja itrakonasool, võib suurendada nii solifenatsiini kui tamsulosiini ekspositsiooni, tuleb Uriziat kasutada ettevaatusega kombinatsioonis tugevate CYP3A4 inhibiitoritega.

Urtiziat ei tohi manustada koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega patsientidele, kellel on nõrk CYP2D6 metaboliseerija fenotüüp või kes kasutavad juba tugevaid CYP2D6 inhibiitoreid.

Urtizia samaaegne kasutamine verapamiiliga (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) põhjustas tamsulosiini  $C_{max}$  ja AUC suurenemise ligikaudu 2,2 korda ja solifenatsiini  $C_{max}$  ja AUC suurenemise ligikaudu 1,6 korda. Uriziat tuleb kombinatsioonis mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega kasutada ettevaatusega.

Tamsulosiini samaaegne kasutamine koos nõrga CYP3A4 inhibiitoriga tsimetidiiniga (400 mg iga kuue tunni järel) põhjustas tamsulosiini AUC suurenemise 1,44 korda, kuid  $C_{max}$  märkimisväärselt ei muutunud. Uriziat võib kasutada koos nõrkade CYP3A4 inhibiitoritega.

Tamsulosiini samaaegne kasutamine koos tugeva CYP2D6 inhibiitori paroksetiiniga (20 mg ööpäevas) põhjustas tamsulosiini  $C_{max}$  ja AUC suurenemise vastavalt 1,3 ja 1,6 korda. Uriziat võib kasutada koos CYP2D6 inhibiitoritega.

Ensüüminduktsiooni toimet solifenatsiini ja tamsulosiini farmakokineetikale ei ole uuritud. Kuna solifenatsiini ja tamsulosiini metaboliseerib CYP3A4, on farmakokineetilised koostoimed võimalikud CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin), mis võivad vähendada solifenatsiini ja tamsulosiini plasmakontsentratsiooni.

#### *Teised koostoimed*

Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni üksikute toimeainete kohta.

#### Solifenatsiin

- Solifenatsiin võib vähendada seedetrakti motoorikat stimuleerivate ravimite (nt metoklopramiid ja tsisapriid) toimet.
- *In vitro* uuringutes solifenatsiiniga on selgunud, et terapeutilistes kontsentratsioonides solifenatsiin ei inhibeerii CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4. Seega, solifenatsiini ja nende CYP ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite vahel ei ole koostoimeid oodata.
- Solifenatsiini manustamine ei mõjutanud *R*-varfariini või *S*-varfariini farmakokineetikat ega nende mõju protrombiinajale.
- Solifenatsiini manustamisel ei ole mõju digoksiini farmakokineetikale täheldatud.

#### Tamsulosiin

- Koosmanustamine teiste alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptori antagonistidega võib põhjustada vererõhu langust.
- *In vitro* diasepaam, propranolool, trikloormetiatsiid, kloormadinoon, amitriptüliin, diklofenak, glibenklamiid, simvastatiin ega varfariin ei mõjuta tamsulosiini vaba fraktsiooni inimese plasmas. Tamsulosiin ei mõjuta diasepaami, propranolooli, trikloormetiatsiidi ega kloormadinooni vaba fraktsiooni. Diklofenak ja varfariin võivad aga kiirendada tamsulosiini eliminatsiooni.
- Koosmanustamine furosemiidiga vähendab tamsulosiini plasmakontsentratsiooni taset, kuid kuna tase jääb normaalsesse vahemikku, on samaaegne manustamine aktsepteeritav.
- *In vitro* uuringutes tamsulosiiniga on selgunud, et terapeutilistes kontsentratsioonides tamsulosiin ei inhibeerii CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 või 3A4. Seega tamsulosiini ja nende CYP ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite vahel ei ole koostoimeid oodata.
- Tamsulosiini koosmanustamisel atenolooli, enalapriili või teofülliiniga ei ole koostoimeid leitud.

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

### *Fertiilsus*

Urizia toimet fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed solifenatsiini või tamsulosiiniga ei ole näidanud kahjulikke toimeid fertiilsusele ja varajasele embrüonaalsele arengule (vt lõik 5.3).

Ejakulatsiooni häireid on täheldatud lühiajalistes ja pikaajalistes kliinilistes uuringutes tamsulosiiniga. Pärast müügiloa saamist on teatatud kõrvaltoimetest, nagu ejakulatsiooni häire, retrograadne ejakulatsioon ja ejakulatsiooni ebaõnnestumine.

### *Rasedus ja imetamine*

Urizia ei ole näidustatud naistele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid Urizia toimete kohta autojuhtimisele või masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Kuid patsiendid peaksid olema teadlikud, et esineb võimalus pearingluse, nägemise hägustumise, väsimuse ja, aeg-ajalt, unisuse tekkeks, mis võib negatiivselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Urizia võib põhjustada üldiselt kerge kuni mõõduka raskusega antikolinergilisi kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed Urizia manustamisel kliiniliste uuringute ajal olid suukuivus (9,5%), millele järgnes kõhukinnisus (3,2%) ja düspepsia (sh kõhuvalu; 2,4 %). Teised sageli esinevad kõrvaltoimed on pearinglus (sh vertiigo; 1,4%), hägustunud nägemine (1,2%), väsimus (1,2%) ja ejakulatsiooni häire (sh retrograadne ejakulatsioon; 1,5%). Äge uriinipeetus (0,3 %, aeg-ajalt) on kõige tõsisem kõrvaltoime, mida on täheldatud Urizia ravi ajal kliinilistes uuringutes.

### Kõrvaltoimed tabelina

Allpool toodud tabelis vastab veerg „Urizia esinemissagedus“ ravimi kõrvaltoimetele, mida on täheldatud topeltpimedas kliinilises uuringus, mis on läbi viidud Urizia arendamiseks (põhineb raviga seotud kõrvaltoimete teatistel, mida teatati vähemalt kahe patsiendi poolt ja esinesid topeltpime uuringutes suurema sagedusega kui platseebo puhul).

Veerud „solifenatsiini esinemissagedus“ ja „tamsulosiini esinemissagedus“ vastavad ravimi kõrvaltoimetele, mida teatati eelnevalt ühe toimeaine puhul eraldi (nagu on toodud vastavalt 5 mg ja 10 mg solifenatsiini ja 0,4 mg tamsulosiini ravimi omaduste kokkuvõttes), mis võivad esineda ka Urizia manustamisel (mõnda neist ei ole täheldatud Urizia kliinilises uuringus).

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass (SOC)/ Eelistatud termin (PT)	Kõrvaltoime esinemissagedus Urizia uuringu ajal	Kõrvaltoime esinemissagedus, mida on täheldatud individuaalsete toimeainetega	
		Solifenatsiin 5 mg ja 10 mg <sup>#</sup>	Tamsulosiin 0,4 mg <sup>#</sup>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			
Kusetee infektsioon		Aeg-ajalt	
Tsüstiit		Aeg-ajalt	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			
Anafülaktiline reaktsioon		Teadmata*	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
Söögiisu vähenemine		Teadmata*	
Hüperkaleemia		Teadmata*	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			
Hallutsinatsioonid		Väga harv*	
Segasusseisund		Väga harv*	
Deliirium		Teadmata*	
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
Pearinglus	Sage	Harv*	Sage
Somnolentsus		Aeg-ajalt	
Düsgeusia		Aeg-ajalt	
Peavalu		Harv*	Aeg-ajalt
Sünkoop			Harv

<b>Silma kahjustused</b>			
Nägemise hägustumine	Sage	Sage	Teadmata*
Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom (IFIS)			Teadmata**
Silmade kuivus		Aeg-ajalt	
Glaukoom		Teadmata*	
Nägemishäired			Teadmata*
<b>Südame häired</b>			
Südamepekslemine		Teadmata*	Aeg-ajalt
<i>Torsade de pointes</i>		Teadmata*	
QT intervalli pikenemine elektrokardiogrammil		Teadmata*	
Kodade virvendus		Teadmata*	Teadmata*
Arütmia			Teadmata*
Tahhükardia		Teadmata*	Teadmata*
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
Ortostaatiline hüpotensioon			Aeg-ajalt
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
Riniit			Aeg-ajalt
Kuivustunne ninas		Aeg-ajalt	
Düspnoe			Teadmata*
Düsfoonia		Teadmata*	
Epistaksis			Teadmata*
<b>Seedetrakti häired</b>			
Suukuivus	Sage	Väga sage	
Düspepsia	Sage	Sage	
Kõhukinnisus	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Iiveldus		Sage	Aeg-ajalt
Kõhuvalu		Sage	
Gastroösofageaalne reflukshaigus		Aeg-ajalt	
Kõhulahtisus			Aeg-ajalt
Kurgu kuivus		Aeg-ajalt	
Oksendamine		Harv*	Aeg-ajalt
Jämesoole obstruktsioon		Harv	
Rooja toppamus		Harv	
Iileus		Teadmata*	
Ebamugavustunne kõhus		Teadmata*	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			
Maksafunktsiooni häired		Teadmata*	
Maksafunktsiooni analüüsidest kõrvalekalded		Teadmata*	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
Pruritus	Aeg-ajalt	Harv*	Aeg-ajalt
Kuiv nahk		Aeg-ajalt	
Lööve		Harv*	Aeg-ajalt
Urtikaaria		Väga harv*	Aeg-ajalt

Angioödeem		Väga harv*	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom			Väga harv
Multiformne erüteem		Väga harv*	Teadmata*
Eksfoliativne dermatiit		Teadmata*	Teadmata*
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>			
Lihaste nõrkus		Teadmata*	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
Uriinipeetus***	Aeg-ajalt	Harv	
Urineerimisraskused		Aeg-ajalt	
Neerukahjustus		Teadmata*	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			
Ejakulatsiooni häired, sh retrograadne ejakulatsioon ja ejakulatsiooni ebaõnnestumine	Sage		Sage
Priapism			Väga harv
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
Väsimus	Sage	Aeg-ajalt	
Perifeerne turse		Aeg-ajalt	
Asteenia			Aeg-ajalt

#: Tabelis olevad solifenatsiini ja tamsulosiini kõrvaltoimed on loetletud mõlema ravimi omaduste kokkuvõttes.

\*: teavitatud turuletulekujärgselt. Kuna need spontaanselt teatatud kõrvaltoimed on ülemaailmsest turuletulekujärgsest kogemusest, ei ole võimalik kõrvaltoimete esinemissagedust ja solifenatsiini või tamsulosiini osa nende põhjustajana usaldusväärset määrata.

\*\* : teavitatud turuletulekujärgselt, täheldatud katarakti ja glaukoomi operatsioonide ajal.

\*\*\*: vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.

#### *Urizia pikaajaline ohutus*

Kõrvaltoimete profiil kuni 1 aastase ravi korral oli sarnane sellele, mida täheldati 12-nädalase uuringu jooksul. Ravim on hästi talutav ja pikaajalise kasutamisega ei ole kaasnenud spetsiifilisi kõrvaltoimeid.

#### *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

Uriinipeetuse kohta vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.

#### *Eakad*

Urizia näidustus, eesnäärme healoomulise suurenemisega kaasnevad mõõdukad kuni rasked uriinipeetuse sümptomid (urineerimispakitsus, suurenenud urineerimissagedus) ja urineerimishäirete sümptomid, on haigus, mis esineb eakatel meestel. Urizia kliiniline arendamine on läbi viidud patsientidel vanuses 45 kuni 91 aastat, keskmine vanus 65 aastat. Kõrvaltoimed eakatel olid sarnased noorematega.

#### *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*

Solifenatsiini ja tamsulosiini kombinatsiooni üleannustamine võib põhjustada potentsiaalselt raskeid antikolinergilisi toimeid pluss ägedat hüpotensiooni. Kogemata kliinilise uuringu käigus ühele patsiendile manustatud suurim annus oli 126 mg solifenatsiinsuksinaati ja 5,6 mg tamsulosiinvesinikkloriidi. See annus oli hästi talutav, mille tulemusena tekkis kerge suukuivus 16 päeva jooksul, mis oli ainus teatatud kõrvaltoime.

#### *Ravi*

Solifenatsiini ja tamsulosiini üleannustamise korral tuleks patsiendile manustada aktiivsütt. Maoloputust on kasulik teha 1 tunni jooksul, kuid oksendamist esile kutsuda ei tohi.

Nagu teistegi antikolinergiliste ainete puhul, võib solifenatsiini komponendi üleannuse sümptomaatiline ravi olla järgmine:

- Rasked antikolinergilised nähud kesknärvisüsteemi poolt, nagu hallutsinatsioonid või väljendunud agiteeritus: manustada füsostigmiini või karbakooli.
- Krambid või väljendunud agiteeritus: manustada bensodiasepiine.
- Hingamispuudulikkus: kunstlik ventilatsioon.
- Tahhükardia: vajadusel ravida sümptomaatiliselt. Beeta-adrenoblokaatoreid tuleb kasutada ettevaatusega, kuna üleannustamine koos tamsulosiiniga võib indutseerida potentsiaalselt raske hüpotensiooni.
- Uriinipeetus: kateteriseerimine.

Nagu teistegi antimuskariinidega, tuleb üleannustamise korral pöörata erilist tähelepanu patsientidele, kellel on risk QT-intervalli pikenemisele (nt hüpokaleemia, bradükardia ja samaaegne QT-intervalli pikendavate ravimite manustamine) ja kaasuv südamehaigus (nt müokardi isheemia, arütmiaid, südame paispuudulikkus).

Ägedat hüpotensiooni, mis võib esineda pärast toimeaine tamsulosiin üleannustamist, tuleb ravida sümptomaatiliselt. Abi hemodialüüsist on ebatõenäoline, kuna tamsulosiin on väga tugevasti seotud plasmavalkudega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: alfaadrenoretseptorite antagonistid,  
ATC kood: G04CA53.

#### *Toimemehhanism*

Urizia on fikseeritud annusega kombinatsioonitablett, mis sisaldab kahte toimeainet, solifenatsiini ja tamsulosiini. Need ravimid on sõltumatu ja teineteist täiendava toimemehhanismiga uriinipeetuse sümptomitega eesnäärme healoomulise suurenemisega kaasnevate alumiste kuseteede sümptomite raviks.

Solifenatsiin on konkureeriv ja selektiivne muskariinitüüpi retseptorite antagonist ja tal ei ole afiinsust mitmetele teistele retseptoritele, ensüümidele ja ioonkanalitele. Solifenatsiinil on suurim afiinsus muskariinitüüpi M<sub>3</sub>-retseptoritele, millele järgnevad muskariinitüüpi M<sub>1</sub>- ja M<sub>2</sub>-retseptorid.

Tamsulosiin on alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonist. Ta seondub selektiivselt ja konkureerivalt postsünaptiliste alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptoritega, eriti alfa<sub>1A</sub> ja alfa<sub>1D</sub> alatüüpidega ja on tugev antagonist alumistes kuseteede kudedes.



### *Farmakodünaamilised toimed*

Urizia tabletid koosnevad kahest sõltumatust ja teineteist täiendava toimega toimeainest uriinipeetuse sümptomitega eesnäärme healoomulise suurenemisega kaasnevate alumiste kuseteede sümptomite ravis: Solifenatsiin parandab uriinipeetuse funktsionaalseid probleeme, mis on seotud mitte neuronaalselt vabanenud atsetüülkoliiniga, mis aktiveerib M<sub>3</sub>- retseptoreid põies. Mitteneuronaalselt vabanenud atsetüülkoliin muudab tundlikumaks uroteliaalse sensoorse funktsiooni ja avaldub urineerimissageduse pakitsuses ja sageduses.

Tamsulosiin parandab urineerimishäirete sümptomeid (suurendab maksimaalset uriinivoolu kiirust) vähendades obstruktsiooni eesnäärmes, põiekaelas ja ureetras paiknevate silelihaste lõõgastamise kaudu. See parandab ka uriinipeetuse sümptomeid.

### *Kliiniline efektiivsus ja ohutus*

Efektiivsust näidati keskses 3. faasi uuringus patsientidel, kellel olid urineerimishäiretega (takistus) eesnäärme healoomulise suurenemisega kaasnevad alumiste kuseteede sümptomid ja vähemalt järgmise tasemega uriinipeetuse (ärrituvus) sümptomid:  $\geq 8$  urineerimist/24 tunni jooksul ja  $\geq 2$  kusepakitsuse episoodi/24 tunni jooksul.

Urizia näitas statistiliselt olulist uuringu eelsete näitajate paranemist kuni uuringu lõpuni võrreldes platseeboga kahes esimeses tulemusnäitajas, üldine rahvusvaheline eesnäärme sümptomite skoor (*International Prostate Symptom Score*, IPSS) ja üldine kusepakitsuse ja sageduse skoor ning teisestes tulemusnäitajates kusepakitsus, urineerimissagedus, keskmine tühjenemisruumala urineerimisel, noktuuria, IPSS urineerimishäirete alaskoor, IPSS uriinipeetuse alaskoor, IPSS elukvaliteet (*quality of life*, QoL), üliaktiivse põie küsimustiku (*Overactive Bladder questionnaire*, OAB-q) mure skoor ja OAB-q tervisega seotud elukvaliteedi (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) skoor, sh kõik alaskoorid (toimetulek, mure, uni ja sotsiaalsus).

Urizia näitas paremat paranemist võrreldes tamsulosiini OCAS-e üldise kusepakitsuse ja sageduse skooriga, kui ka urineerimissageduse, keskmine tühjenemisruumala urineerimisel ja IPSS uriinipeetuse alaskoori puhul. Sellega kaasnes oluline paranemine IPSS QoL ja OAB-Q HRQoL üldises skooris, sh kõik alaskoorid. Lisaks ei olnud Urizia halvem kui tamsulosiini OCAS-e üldine IPSS ( $p < 0,001$ ), nagu eeldati.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Urizia

Allpool toodud teave näitab farmakokineetilisi parameetreid pärast korduvat Urizia annustamist. Korduva annuse suhteline biosaadavuse uuring näitas, et Urizia manustamise tulemused on võrreldavad eraldi solifenatsiini ja tamsulosiini OCAS tablettide koosmanustamisega samas annuses.

### *Imendumine*

Pärast korduvat Urizia annustamist erines solifenatsiini  $t_{max}$  erinevates uuringutes vahemikus 4,27 tundi ja 4,76 tundi; tamsulosiini  $t_{max}$  erines vahemikus 3,47 tundi ja 5,65 tundi. Vastavad solifenatsiini  $C_{max}$  väärtused erinesid vahemikus 26,5 ng/ml ja 32,0 ng/ml, ent tamsulosiini  $C_{max}$  väärtused erinesid vahemikus 6,56 ng/ml ja 13,3 ng/ml. Solifenatsiini AUC väärtused erinesid vahemikus 528 ng.h/ml ja 601 ng.h/ml ja tamsulosiini vahemikus 97,1 ng.h/ml ja 222 ng.h/ml. Solifenatsiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 90%, tamsulosiini imendumist hinnatakse 70% kuni 79%.

Uuring toidu mõjust ühekordsele annusele viidi läbi Uriziaga, mida annustati tühja kõhuga, pärast madala rasva- ja kalorisaldusega hommikusööki ning pärast kõrge rasva- ja kalorisaldusega hommikusööki. Pärast kõrge rasva- ja kalorisaldusega hommikusööki täheldati Urizia tamsulosiini komponendi  $C_{max}$  suurenemist 54 % võrreldes tühja kõhuga, samas kui AUC suurenes 33%. Madala rasva- ja kalorisaldusega hommikusöök ei mõjutanud tamsulosiini farmakokineetikat. Solifenatsiini komponendi

farmakokineetikat ei mõjutanud ei madala rasva- ja kalorisaldusega ega kõrge rasva- ja kalorisaldusega hommikusöök.

Solifenatsiini ja tamsulosiini OCAS samaaegse manustamise tulemusena suurenes tamsulosiini  $C_{max}$  1,19 korda ja AUC 1,24 korda võrreldes tamsulosiini OCAS tablettide eraldi manustamise AUC-ga. Puudus viide tamsulosiini toime kohta solifenatsiini farmakokineetikale.

#### *Eritumine*

Pärast Urizia ühekordset manustamist jäi solifenatsiini  $t_{1/2}$  49,5 tunnist kuni 53,0 tunnini ja tamsulosiinil 12,8 tunnist kuni 14,0 tunnini.

Verapamiili korduvate annuste 240 mg ööpäevas manustamisel koos Uriziaga suurenes solifenatsiini  $C_{max}$  60% ja AUC 63%, samal ajal suurenes tamsulosiini  $C_{max}$  115% ja AUC 122%.  $C_{max}$  ja AUC muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Populatsiooni 3. faasi farmakokineetilise analüüsi andmed näitasid, et inimestevaheline erinevus tamsulosiini farmakokineetikas oli seotud erinevustega vanuses, pikkuses ja alfa<sub>1</sub>-happelise glükoproteiini plasma kontsentratsioonides. Vanuse ja alfa<sub>1</sub>-happelise glükoproteiini suurenemine oli seotud AUC suurenemisega, samas pikkuse suurenemine oli seotud AUC vähenemisega. Samade faktorite tulemusel toimusid sarnased muutused solifenatsiini farmakokineetikas. Lisaks oli gamma-glutamüül-transpeptidaasi taseme suurenemine seotud kõrgemate AUC väärtustega. Neid AUC muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Informatsioon individuaalsete toimeainete kohta, mida kasutati eraldi, täiendab Urizia farmakokineetilisi omadusi:

#### Solifenatsiin

##### *Imendumine*

Solifenatsiini tablettide  $t_{max}$  sõltub annusest ja ilmneb 3 kuni 8 tundi pärast korduvat annustamist.  $C_{max}$  ja AUC suurenevad proportsionaalselt annuste 5 mg kuni 40 mg juures. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 90%.

##### *Jaotumine*

Solifenatsiini jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 600 liitrit. Solifenatsiin seotakse enamjaolt (peaaegu 98%) plasmavalkudega, peamiselt alfa<sub>1</sub>-happelise glükoproteiiniga.

##### *Biotransformatsioon*

Solifenatsiin metaboliseerub vähesel määral esmasel maksapassaažil, metaboliseerub aeglaselt.

Solifenatsiin metaboliseeritakse enamjaolt maksas, peamiselt CYP3A4 poolt. Siiski eksisteerib ka alternatiivne metabolismitee, mis võib olla abiks solifenatsiini metaboliseerimisel. Solifenatsiini süsteemne kliirens on ligikaudu 9,5 l/h. Pärast suukaudset manustamist on lisaks solifenatsiinile vereplasmast leitud ka üks farmakoloogiliselt aktiivne (4R-hüdroksüsolifenatsiin) ja kolm inaktiivset metaboliiti (N-glükuroniid-, N-oksiid- ja 4R-hüdroksü-N-oksiidsolifenatsiin).

##### *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 muutumatu aktiivse solifenatsiinina; ligikaudu 18% N-oksiidi metaboliidina, 9% 4R-hüdroksü-N-oksiid metaboliidina ja 8% 4R-hüdroksü metaboliidina (aktiivne metaboliit).

## Tamsulosiin

### *Imendumine*

Tamsulosiin OCAS  $t_{max}$  saabub 4 kuni 6 tunni möödudes pärast korduvat 0,4 mg ööpäevas annustamist.  $C_{max}$  ja AUC suurenevad proportsionaalselt annuse 0,4 ja 1,2 mg vahel. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt ligikaudu 57 %.

### *Jaotumine*

Tamsulosiini jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 16 l. Ligikaudu 99% tamsulosiini seondub plasma proteiinidega, eelkõige alfa<sub>1</sub>-happelise glükoproteiiniga.

### *Biotransformatsioon*

Tamsulosiin metaboliseerub vähesel määral esmasel maksapassaažil, metaboliseerub aeglaselt. Tamsulosiin metaboliseeritakse enamjaolt maksas, eelkõige CYP3A4 ja CYP2D6 poolt. Tamsulosiini süsteemne kliirens on ligemale 2,9 l/h. Enamus tamsulosiini esineb plasmas muutumatul toimeaine kujul. Ükski metaboliitidest ei ole aktiivsem kui põhiaine.

### *Eritumine*

Pärast ühekordse annuse 0,2 mg [<sup>14</sup>C-märgistatud]-tamsulosiini manustamist leiti 1 nädala möödudes ligikaudu 76% radioaktiivsusest uriinis ja 21% väljaheites. Uriiniga eritub peaaegu 9% radioaktiivsusest muutumatu tamsulosiini; ligikaudu 16% o-deetüleentamsulosiinsulfaadina ja 8% o-etoksüfenoksüädikhappena.

## **Patsientide erigruppide iseloomustus**

### *Eakad*

Kliinilise farmakoloogia ja biofarmaatsia uuringutes erines isikute vanus 19 kuni 79 aastani. Pärast Urizia manustamist leiti kõrgeim keskmine ekspositsiooni väärtus eakatel, kuigi oli peaaegu täielik kattuvus noorematel leitud individuaalsete väärtustega. Seda kinnitasid populatsiooni farmakokineetika analüüsi 2. ja 3. faasi andmed. Uriziat võib kasutada eakatel.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

#### Urizia

Uriziat võib kasutada kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuid tuleb kasutada ettevaatusega raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Urizia farmakokineetikat ei ole neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel uuritud.

Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni individuaalsete toimeaine kohta neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

#### Solifenatsiin

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

#### Tamsulosiin

Tamsulosiini farmakokineetikat on võrreldud 6 kerge kuni mõõduka ( $30 \leq$  kreatiniini kliirens  $< 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või raske ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) neerufunktsiooni kahjustusega uuritava ja 6 tervel isikul (kreatiniini kliirens  $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Kui alfa<sub>1</sub>-happelise glükoproteiini muutunud seondumise tõttu

täheldati tamsulosiini plasmakontsentratsiooni üldist muutust, püüsid seondumata (aktiivse) tamsulosiinvesinikkloriidi kontsentratsioon ning ka sisemine kliirens võrdlemisi muutumatuna. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidel ei ole ravimi kasutamist uuritud.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

##### Urizia

Uriziat võib kasutada kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuid on vastunäidustatud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele.

Urizia farmakokineetikat ei ole maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel uuritud. Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni individuaalsete komponentide toime kohta maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

##### Solifenatsiin

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

##### Tamsulosiin

Tamsulosiini farmakokineetikat on võrreldud 8 mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh skoor 7...9) ja 8 tervel isikul. Kui  $\alpha_1$ -happelise glükoproteiini muutunud seondumise tõttu täheldati tamsulosiini plasmakontsentratsiooni üldist muutust, ei muutunud oluliselt seondumata (aktiivse) tamsulosiini kontsentratsioon ning seondumata tamsulosiinvesinikkloriidi sisemine kliirens muutus ainult mõõdukalt (32%). Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tamsulosiinvesinikkloriidi kasutamist uuritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Uriziaga ei ole prekliinilisi uuringuid läbi viidud. Solifenatsiini ja tamsulosiini on ulatuslikult hinnatud individuaalsetes toksilisuse uuringutes loomadel ja järeldused olid kooskõlas teadaolevate farmakoloogiliste toimetega. Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, fertiilsuse, loote arengu, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele ja solifenatsiini ja tamsulosiini kombinatsioon ei põhjusta kõrvaltoimete võimendumist ega sünergismi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)

Maltoos

Makrogool 7 000 000

Makrogool 8000

Magneesiumstearaat (E470b)

Butüülhüdrosütolueen (E321)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Hüpromelloos (E464)

Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Alumiiniumist blisterpakendid, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 või 200 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**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

847214

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.06.2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2018