

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tamisten 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Tamisten 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tamisten 5 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 5 mg solifenatsiinsuktsinaati, mis vastab 3,8 mg solifenatsiinile.  
Tamisten 10 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 10 mg solifenatsiinsuktsinaati, mis vastab 7,5 mg solifenatsiinile.

INN. *Solifenacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett on kollane, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, diameetriga 6 mm.

Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett on punane, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, diameetriga 8 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 pole senini veel kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi Tamisten'i lastel kasutada.

#### *Neerufunktsioonihäirega 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).

#### *Maksafunktsioonihäirega 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 P4503A4 tugevad inhibiitorid*

Tamisten'i 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

Tamisten tuleb sisse võtta suu kaudu ja neelata alla koos vedelikuga. Seda võib võtta koos toiduga või ilma.

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel esineb uriinipeetus, gastrointestinaalne raske 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 inhibiitori, nt ketokonasooliga (vt lõik 4.5).

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

Enne ravi alustamist Tamisten'iga tuleb kaaluda sagenenud urineerimise teisi põhjuseid (südamepuudulikkus või neeruhaigus). Kui esineb kuseteede infektsioon, tuleb alustada sobivat antibakteriaalset ravi.

Tamisten'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb:

- 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),
- hiaatuse hernia (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.

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.

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 ilmnemist. Pärast solifenatsiin-ravi lõpetamist 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 päevas) manustamine põhjustas solifenatsiini AUC kahekordse tõusu, samas kui ketokonasooli manustamine annuses 400 mg päevas 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 (etüüülöstradiol/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 rasestunud solifenatsiini võtmise ajal. Loomkatsed ei näita otsesest 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 vastsündinud hiirtel (vt lõik 5.3). Seetõttu tuleb imetamise ajal solifenatsiini kasutamist vältida.

#### 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 solifenatsiin põhjustada (tavaliselt) kergeid ja 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 tabelkokkuvõte

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage ≥1/10</b>	<b>Sage ≥1/100 kuni &lt;1/10</b>	<b>Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni &lt;1/100</b>	<b>Harv ≥ 1/10000 kuni &lt;1/1000</b>	<b>Väga harv &lt;1/10 000</b>	<b>Teadmata (ei saa hinnata olemasolevat e andmete alusel)</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid			kuseteede infektsioon tsüstiit			
Immuun- süsteemi häired						anafülaktil- ised reaktsioonid*
Ainevahetus- ja toitumishäired						söögiisu vähenemine* hüperkalee- mia*
Psühhiaatrilised häired					hallutsinat- sioonid* segasus- seisund*	deliirium*
Närvisüsteemi häired			unisus, maitsetund- likkuse häired	pearinglus* peavalu*		
Silma kahjustused		ähmane nägemine	silmade kuivus			glaukoom*

Südame häired						<i>torsade de pointes*</i> QT-intervalli pikenemine EKG-s* kodade fibrilleerimine* palpitatsioonid* tahhükardia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			ninakuivus			düsfoonia*
Seedetrakti häired	suu kuivus	kõhukinnisus, iiveldus, düspepsia, kõhuvalu	gastroösofageaalne reflukshaigus, kurgu kuivus	jämesoole obstruktsioon roojapeedus, oksendamine*		iileus* ebamugavustunne kõhus*
Maksa ja sapiteede häired						maksahäired* kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			nahakuivus	pruuritus*, lööve*	multiformne erüteem*, urtikaaria*, angioödeem*	eksfoliatiivne dermatiit*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused						lihasnõrkus*
Neerude ja			urineerimis-	kusepeetus		neerukahjustus

kuseteede häired			raskused			S*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			väsimus, perifeersed tursed			

\*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

Solifenatsiinsuktsinaadi üleannustamine võib põhjustada raskeid antikolinergilisi toimeid. Suurim solifenatsiinsuktsinaadi annus, mis kogemata ühele patsiendile on manustatud, oli 280 mg 5 tunni jooksul: selle tagajärjel tekkisid muutused vaimses seisundis, mis haiglaravi ei vajanud.

### Ravi

Solifenatsiinsuktsinaadi üleannustamise korral tuleb patsiendile manustada aktiivsütt. Maoloputus on kasulik teostatuna 1 tunni jooksul, kuid oksendamist ei tohi esile kutsuda.

Nagu teistegi antikolinergiliste ravimitega, võib sümptomaatiline ravi olla järgmine:

- rasked antikolinergilised toimed kesknärvisüsteemile, nagu hallutsinatsioonid või väljendunud erutus: manustada füsostigmiini või karbakooli;
- krambid või väljendunud erutus: manustada bensodiasepiine;
- hingamispuudulikkus: kasutada kunstlikku ventilatsiooni;
- tahhükardia: manustada beetablokaatoreid;
- kusepeetus: kasutada kateteriseerimist;
- müdriaas: manustada pilokarpiini silmatilku ja/või paigutada patsient pimedasse ruumi.

Nagu teistegi antimuskariinergiliste ravimitega, tuleb üleannustamise korral pöörata erilist tähelepanu patsientidele, kellel on risk QT-intervalli pikenemisele (nt hüpokaleemia, bradükardia, samaaegne teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite manustamine) ja kellel on mõni südamehaigus (nt müokardiisheemia, rütmihäired, südame paispuudulikkus).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, sagedusesuse ning kusepidamatuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: G04BD08

#### Toimemehhanism

Solifenatsiin on kolinoretseptori spetsiifiline konkureeriv antagonist.

Kusepõit innerveerivad parasümpaatilised kolinergilised närvid. Atsetüülkoliin kontraheerib detruusori silelihaskude muskariinergiliste retseptorite kaudu, millest enamik on M3- retseptorid. *In vitro* ja *in vivo* farmakoloogilised uuringud näitavad, et solifenatsiin on M3-tüüpi muskariiniretseptorite konkureeriv inhibiitor. Lisaks on näidatud, et solifenatsiin on spetsiifiline muskariiniretseptorite antagonist, mille afiinsus mitmete teiste uuritud retseptorite ja ionkanalite suhtes on madal või puudub.

#### Farmakodünaamilised toimed

Ravi solifenatsiinsuktsinaadiga annuses 5 mg ja 10 mg üks kord ööpäevas uuriti mitmetes topeltpimedates randomiseeritud kontrolliga kliinilistes uuringutes üliaktiivse põie sündroomiga

meestel ja naistel. Allpool toodud tabelist nähtub, et nii 5 mg kui 10 mg solifenatsiinsuktsinaadi annus andis statistiliselt olulise paranemise nii esmaste kui teiste tulemusnäitajate osas, võrreldes platseeboga. Tõhusust täheldati ühe nädala jooksul ravi alustamisest ning see stabiliseerus 12-nädalase perioodi vältel. Üks pikaajaline avatud uuring näitas, et tõhusus püsis vähemalt 12 kuud. 12-nädalase ravi järel ei esinenud ligikaudu 50%-l patsientidest, kes enne ravi kannatas inkontinentsi all, inkontinentsi episoodide ning lisaks saavutas 35% patsientidest väiksema urineerimissageduse kui 8 korda ööpäevas. Üliaktiivse põie sündroomi sümptomite ravimine annab kasu ka mitmete elukvaliteedi näitajate osas, näiteks üldine tervisetaju, inkontinentsi mõju, rollipiirangud, kehalised piirangud, sotsiaalsed piirangud, emotsioonid, sümptomite raskus, haiguse raskuse mõõdikud ja uni/energia.

*Nelja 12-nädalase ravi käsitlenud kontrolliga 3. faasi uuringu tulemused (ühendatud andmed) korral*

	<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>Urineerimiste arv 24 tunni kohta</b>				
Keskmine algväärtus	11,9	12,1	11,9	12,1
Keskmine vähenemine võrreldes algväärtusega	1,4	2,3	2,7	1,9
% muutus võrreldes algväärtusega	(12%)	(19%)	(23%)	(16%)
n	1138	552	1158	250
p-väärtus*		<0,001	<0,001	0,004
<b>Kusepakitsuse episoodide arv 24 tunni kohta</b>				
Keskmine algväärtus	6,3	5,9	6,2	5,4
Keskmine vähenemine võrreldes algväärtusega	2,0	2,9	3,4	2,1
% muutus võrreldes algväärtusega	(32%)	(49%)	(55%)	(39%)
n	1124	548	1151	250
p-väärtus*		<0,001	<0,001	0,031
<b>Inkontinentsi episoodide arv 24 tunni kohta</b>				
Keskmine algväärtus	2,9	2,6	2,9	2,3
Keskmine vähenemine võrreldes algväärtusega	1,1	1,5	1,8	1,1
% muutus võrreldes algväärtusega	(38%)	(58%)	(62%)	(48%)
n	781	314	778	157
p-väärtus*		<0,001	<0,001	0,009
<b>Noktuuria episoodide arv 24 tunni kohta</b>				
Keskmine algväärtus	1,8	2,0	1,8	1,9
Keskmine vähenemine võrreldes algväärtusega	0,4	0,6	0,6	0,5
% muutus võrreldes algväärtusega	(22%)	(30%)	(33%)	(26%)
n	1005	494	1035	232
p-väärtus*		0,025	<0,001	0,199
<b>Urineerimisel väljunud uriini maht/urineerimiskord</b>				
Keskmine algväärtus	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Keskmine suurenemine võrreldes algväärtusega	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% muutus võrreldes algväärtusega	(5%)	(21%)	(26%)	(16%)
n	1135	552	1156	250

p-väärtus*		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Sidemete arv 24 tunni kohta</b>				
Keskmine algväärtus	3,0	2,8	2,7	2,7
Keskmine vähenemine võrreldes algväärtusega	0,8	1,3	1,3	1,0
% muutus võrreldes algväärtusega	(27%)	(46%)	(48%)	(37%)
n	238	236	242	250
p-väärtus*		<0,001	<0,001	0,010

Märkus: Murdelise tähtsusega uuringutest neljas kasutati 10 mg Vesicare'i ja platseebot. Neljast uuringust kahes kasutati ka 5 mg Vesicare'i ja ühes lisaks tolterodiini 2 mg kaks korda ööpäevas. Üheski uuringus ei hinnatud kõiki parameetreid ja kõiki ravirühmi. Seetõttu võib märgitud patsientide arv parameetriti ja ravirühmiti erineda.

\* p-väärtus paariviisilise võrdlusena platseeboga

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Solifenatsiinsuktsinaadi tablettide sissevõtmise järel saavutatakse maksimaalne solifenatsiini plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 3 kuni 8 tunni järel.  $T_{max}$  annusest ei sõltu.  $C_{max}$  ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenevad annusevahemikus 5 kuni 40 mg annusega võrdeliselt. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 90%. Söömine ei mõjuta solifenatsiini  $C_{max}$  ega AUC.

### Jaotumine

Solifenatsiini näiline jaotusruumala pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 600 l. Solifenatsiin seostub suures ulatuses (ligikaudu 98%) plasmavalkudega, peamiselt happelise alfa<sub>1</sub>-glükoproteiiniga.

### Biotransformatsioon

Solifenatsiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult, peamiselt tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) poolt. Samas esineb ka alternatiivseid ainevahetusradasid, mis võivad solifenatsiini metabolismis osaleda. Solifenatsiini süsteemne kliirens on ligikaudu 9,5 l/h ja solifenatsiini lõplik poolväärtusaeg on 45...68 tundi. Suukaudse annustamise järel on plasmas lisaks solifenatsiinile tuvastatud üks farmakoloogiliselt aktiivne (4R-hüdroksüsolfenatsiin) ja kolm inaktiivset metaboliiti (solifenatsiini N-glükuroniid, N-oksiid ja 4R-hüdroksü-N-oksiid).

### Eritumine

Pärast 10 mg [<sup>14</sup>C-märgistatud]-solifenatsiini ühekordset manustamist leiti 26 päeva jooksul uriinis ligikaudu 70% radioaktiivsusest ja roojas 23%. Uriinis leiti ligikaudu 11% radioaktiivsusest muutumatu toimeainena, 18% N-oksiidmetaboliidina, 9% 4R-hüdroksü-N-oksiidmetaboliidina ja 8% 4R-hüdroksümetaboliidina (aktiivne metaboliit).

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Terapeutilises annusevahemikus on farmakokineetika lineaarne.

### Teised patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Patsiendi vanusest lähtuvalt ei ole annuse kohandamine vajalik. Uuringud eakatel on näidanud, et AUC-na väljendatud ekspositsioon solifenatsiinile on solifenatsiinsuktsinaadi manustamise järel (5 mg ja 10 mg üks kord ööpäevas) tervetel eakatel (vanuses 65...80 aastat) sarnane tervete noorte uuritavatega (vanuses vähem kui 55 aastat). Keskmine absorptsioonimäär väljendatuna kui  $t_{max}$  oli eakatel veidi aeglasem ja lõplik poolväärtusaeg oli eakatel uuritavatel ligikaudu 20% pikem. Neid väheseid erinevusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Solifenatsiini farmakokineetika lastel ja noorukitele ole tõestatud.



### *Sugu*

Sugu ei mõjuta solifenatsiini farmakokineetikat.

### *Rass*

Rassiline kuuluvus ei mõjuta solifenatsiini farmakokineetikat.

### *Neerukahjustus*

Solifenatsiini AUC ja  $C_{\max}$  ei erinenud kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel oluliselt tervete vabatahtlike vastavatest näitajatest. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) oli ekspositsioon solifenatsiinile oluliselt suurem kui kontrollrühmas, kusjuures  $C_{\max}$  suurenes ligikaudu 30%, AUC rohkem kui 100% ja  $t_{1/2}$  rohkem kui 60%. Kreatiniini kliirensi ja solifenatsiini kliirensi vahel täheldati statistiliselt olulist seost.

Hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole farmakokineetikat uuritud.

### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 7 kuni 9)  $C_{\max}$  ei muutunud, AUC suurenes 60% võrra ja  $t_{1/2}$  kahekordistus. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole solifenatsiini farmakokineetikat uuritud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, viljastumisvõime, 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**

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Hüpromelloos

Makrogool 400

Titaandioksiid (E 171)

Kollane raudoksiid (E 172) (ainult 5 mg tugevusel)

Punane raudoksiid (E 172) (ainult 10 mg tugevusel)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Tabletid on pakendatud läbipaistvatesse PVC/PVDC-alumiinium blistritesse ja külmsurvevormimisel saadud alumiinium/läbisurutav alumiinium blistritesse.

Pakendi suurused on 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Küpros

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg: 932217  
10 mg: 932317

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.02.2017

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

juuni 2018