

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caristenol, 2 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Caristenol, 4 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg winianu tolterodyny, co odpowiada 1,37 mg tolterodyny.

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg winianu tolterodyny, co odpowiada 2,74 mg tolterodyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Kapsułka żelatynowa twarda, ciemnozielona/ciemnozielona o rozmiarze "4", o długości około 14 mm, z nadrukowanymi liniami na wieczku i korpusie.

Kapsułka żelatynowa twarda, ciemnoniebieska/ciemnoniebieska o rozmiarze "3", o długości około 16 mm, z nadrukowanymi liniami na wieczku i korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstego i naglącego oddawania moczu u pacjentów z zespołem nadreaktywnego pęcherza moczowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka wynosi 4 mg jeden raz na dobę, z wyłączeniem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($GFR \leq 30$ ml/min), u których zalecana dawka wynosi 2 mg jeden raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). W przypadku wystąpienia dokuczliwych działań niepożądanych, dawkę można zmniejszyć z 4 mg do 2 mg jeden raz na dobę.

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane z pokarmem lub niezależnie od posiłku i muszą być połykane w całości.

Efekt leczenia należy ocenić po 2-3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Caristenol u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono skuteczności w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- zatrzymaniem moczu
- niekontrolowaną jaskrą z wąskim kątem przesączania
- *myasthenia gravis*
- ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
- toksycznym rozszerzeniem okrężnicy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów:

- ze znaczącą przeszkodą podstępcherzową i ryzykiem zatrzymania moczu
- z zaburzeniami powodującymi zmniejszenie drożności przewodu pokarmowego, np. ze zwężeniem odźwiernika
- z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2)
- z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2)
- z neuropatią układu wegetatywnego
- z przepukliną rozworu przełykowego
- z ryzykiem zmniejszonej motoryki przewodu pokarmowego.

Wielokrotne doustne przyjmowanie zalecanej dawki dobowej tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (dawka supratherapeutyczna) prowadzi do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest jasne i zależy od indywidualnych czynników ryzyka i wrażliwości występujących u pacjenta.

Należy zachować ostrożność, stosując tolterodynę u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym z:

- wrodzonym lub nabytym udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT
- zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak: hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia
- bradykardią
- istniejącą ciężką chorobą serca (kardiomiopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, arytmia, zastoinowa niewydolność serca)
- jednoczesnym stosowaniem leków o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, w tym leków przeciwarytmicznych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Ma to szczególne znaczenie podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (patrz punkt 4.5 Interakcje).

Podobnie jak w przypadku każdego leczenia objawów nagłego parcia na mocz i nietrzymania moczu z powodu parć naglących, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przyczyny organiczne parcia na mocz i częstego oddawania moczu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się równoczesnego stosowania ogólnoustrojowego silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak antybiotyki makrolidowe (erytromycyna i klatromycyna), środki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol i itraconazol) oraz inhibitory proteazy, ponieważ u osób ze słabym metabolizmem CYP2D6 dochodzi

do zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy z następczym ryzykiem przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie leków o właściwościach przeciwmuskarynowych może spowodować silniejsze działanie terapeutyczne oraz działania niepożądane. Przeciwnie, działanie terapeutyczne tolterodyny może zostać osłabione poprzez jednoczesne stosowanie agonistów muskarynowego receptora cholinergicznego.

Tolterodyna może osłabiać działanie leków prokinetycznych, takich jak metoklopramid i cyzapryd.

Jednoczesne leczenie fluoksetyną (silny inhibitor cytochromu CYP2D6) nie prowadzi do klinicznie istotnych interakcji, ponieważ tolterodyna i jej zależny od CYP2D6 metabolit, 5-hydroksymetylotolterodyna mają równoważną siłę działania.

W badaniach interakcji między lekami nie wykazano interakcji z warfaryną oraz złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol/lewonorgestrel).

Badanie kliniczne wykazało, że tolterodyna nie jest metabolicznym inhibitorem izoenzymów CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 i 1A2. Dlatego nie przewiduje się zwiększonego stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez te izoenzymy podczas jednoczesnego stosowania z tolterodyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania tolterodyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Caristenol podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania tolterodyny do mleka ludzkiego. Należy unikać podawania tolterodyny w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy może powodować zaburzenia akomodacji i wpływać na czas reakcji, dlatego może mieć negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne, tolterodyna może powodować łagodne do umiarkowanego działanie przeciwmuskarynowe, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność i suchość oczu.

Poniższa tabela przedstawia dane uzyskane w badaniach klinicznych z produktem Caristenol, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należała suchość w jamie ustnej, która występowała u 23,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Caristenol oraz u 7,7% pacjentów otrzymujących placebo.

	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia		Zapalenie zatok		

pasożytnicze				
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość nieswoista	Reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość	Splątanie, omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, senność, bóle głowy	Parestezje, zaburzenia pamięci	
Zaburzenia oka		Suchość oczu, zaburzenia widzenia (w tym nieprawidłowa akomodacja)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia serca			Kołatanie serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu	Częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe				Zaczerwienienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Niestrawność, zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, biegunka		Refluks żołądkowo-przelykowy, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Obrzęk naczynioruchowy, suchość skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Dyzuria	Zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęk obwodowy	Ból w klatce piersiowej	

Zgłaszano przypadki nasilenia objawów otępienia (np. splątanie, dezorientacja, urojenia) po rozpoczęciu leczenia tolterodyną u pacjentów przyjmujących inhibitory cholinoesterazy w leczeniu demencji.

Dzieci i młodzież

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy z podwójnie ślełą próbą, prowadzonych przez ponad 12 tygodni, w których uczestniczyło 710 pacjentów pediatrycznych, liczba pacjentów z zakażeniami układu moczowego, biegunką i zmianami w zachowaniu była większa wśród pacjentów leczonych tolterodyną w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (zakażenia układu moczowego: tolterodyna 6,8%, placebo 3,6%; biegunka: tolterodyna 3,3%, placebo 0,9%; zmiany w zachowaniu: tolterodyna 1,6%, placebo 0,4%) (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail:ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Największa podana ochotnikom dawka pojedyncza winianu tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła 12,8 mg. Najcięższymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia akomodacji oraz trudności z oddawaniem moczu.

W przypadku przedawkowania tolterodyny należy zastosować płukanie żołądka z podawaniem węgla aktywowanego. Leczenie objawowe jest następujące:

- ciężkie ośrodkowe działanie przeciwcholinergiczne (np. omamy, znaczne pobudzenie): stosować fizostygminę;
- drgawki i wyraźne pobudzenie: stosować benzodiazepiny;
- niewydolność oddechowa: stosować sztuczną wentylację;
- tachykardia: stosować beta-adrenolityki;
- zatrzymanie moczu: cewnikować pęcherz moczowy;
- rozszerzenie źrenic: zastosować krople do oczu z pilokarpiną i (lub) umieścić pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Wydłużenie odstępu QT obserwowano po czterodniowym podawaniu całkowitej dawki dobowej tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wynoszącej 8 mg (dawka dwukrotnie większa od zalecanej dawki dobowej leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu i odpowiadająca trzykrotnej największej ekspozycji w przypadku stosowania kapsułki o przedłużonym uwalnianiu). W przypadku przedawkowania tolterodyny, należy wdrożyć standardowe działania w leczeniu wydłużenia odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w częstomoczu oraz nietrzymaniu moczu.

Kod ATC: G04B D07

Tolterodyna jest kompetycyjnym, swoistym antagonistą receptora muskarynowego, o większym wybiórczym działaniu na pęcherz moczowy niż na ślinianki w warunkach *in vivo*. Profil farmakologiczny jednego z metabolitów tolterodyny (pochodna 5-hydroksymetylowa) jest zbliżony do związku macierzystego. U osób intensywnie metabolizujących, pochodna ta jest w dużym stopniu odpowiedzialna za działanie terapeutyczne (patrz punkt 5.2).

Efektów leczenia można się spodziewać w ciągu 4 tygodni.

W badaniu III fazy, pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmniejszenie oddawania moczu w ciągu 24 godzin i zwiększenie średniej objętości wydalanego moczu w przeliczeniu na jedną mikcję. Parametry te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Efekt leczenia winianem tolterodyny w dawce 4 mg raz na dobę po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo. Bezwzględna zmiana i zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica w leczeniu winianem tolterodyny w stosunku do placebo: metodą najmniejszych kwadratów oceniono zmianę średniej oraz 95% przedział ufności.

	Winian tolterodyny 4 mg raz na dobę	Placebo	Różnica w leczeniu w stosunku do placebo: zmiana średniej i 95%CI	Istotność statystyczna względem placebo (wartość p)
	(n=507)	(n=508)		(wartość p)
Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Liczba mikcji w ciągu 24 godzin	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Średnia objętość moczu w czasie mikcji (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97,5% przedział ufności według Bonferroniego.

Po 12 tygodniach leczenia odnotowano, że 23,8% (121/507) pacjentów w grupie leczonej winianem tolterodyny i 15,7% (80/508) pacjentów w grupie placebo subiektywnie nie miało żadnych lub minimalne zaburzenia pęcherza.

Wyniki leczenia tolterodyną były oceniane u pacjentów, których wyjściowo poddano ocenie urodynamicznej i w zależności od wyniku, przydzielono do grupy urodynamicznie dodatniej (postać ruchowa parć naglających) lub urodynamicznie ujemnej (postać czuciowa parć naglających). W każdej grupie pacjenci byli przydzielani losowo do grupy otrzymującej tolterodynę lub do grupy otrzymującej placebo. Badanie nie dostarczyło przekonujących dowodów na to, że tolterodyna ma przewagę nad placebo u pacjentów z postacią czuciową naglącego parcia na mocz.

Działanie kliniczne tolterodyny na odstęp QT badano na podstawie badań EKG wykonanych u ponad 600 leczonych pacjentów, w tym osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Zmiany odstępu QT nie różniły się w sposób istotny między grupą otrzymującą placebo i grupą leczoną.

Działanie tolterodyny na wydłużenie odstępu QT dodatkowo badano u 48 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 55 lat. Ochotnikom podawano tolterodynę w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę. Wyniki (skorygowane metodą Fridericia) uzyskane przy maksymalnym stężeniu tolterodyny (po jednej godzinie) wykazały wydłużenie odstępu QT średnio o 5 i 11,8 ms, dla dawek tolterodyny wynoszących, odpowiednio 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę oraz 19,3 ms w przypadku moksyflokscyny (400 mg), którą zastosowano jako aktywną kontrolę wewnętrzną. Model farmakokinetyczny/farmakodynamiczny pozwolił na oszacowanie, że wydłużenie odstępu QTc u pacjentów wolno metabolizujących (pozbawionych CYP2D6) leczonych tolterodyną w dawce 2 mg dwa razy na dobę jest porównywalne do obserwowanego u pacjentów szybko metabolizujących,

którym podawano dawki wynoszące 4 mg dwa razy na dobę. Przy zastosowaniu obu dawek, u żadnego z uczestników badania, niezależnie od ich profilu metabolicznego, nie doszło do wydłużenia odstępu QTcF powyżej 500 ms lub wydłużenia o ponad 60 ms względem wartości wyjściowej. Dawka 4 mg dwa razy na dobę odpowiada trzykrotnej największej ekspozycji (C_{max}) uzyskanej po podaniu największej dawki terapeutycznej produktu Caristenol w postaci kapsułek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności stosowania leku u dzieci. Przeprowadzono dwa trwające 12 tygodni, randomizowane, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania fazy III z zastosowaniem tolterodyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. Badanie objęło 710 dzieci (tolterodyna u 486 pacjentów, placebo u 224) w wieku od 5 do 10 lat z objawami nietrzymania moczu z powodu parć naglających i częstomoczu. W żadnym z badań nie obserwowano istotnej różnicy między obiema grupami w zakresie zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu na tydzień w stosunku do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne charakterystyczne dla tej postaci farmaceutycznej:

Tolterodyna w postaci twardych kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wykazuje wolniejsze wchłanianie niż tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. W związku z tym maksymalne stężenie w surowicy jest obserwowane po 4 (2-6) godzinach po podaniu kapsułek. Okres półtrwania tolterodyny podawanej w postaci kapsułki wynosi około 6 godzin u pacjentów z nasilonym metabolizmem oraz około 10 godzin u pacjentów ze słabym metabolizmem leku (z niedoborem cytochromu CYP2D6). Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest w ciągu 4 dni po podaniu produktu leczniczego w postaci kapsułek.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kapsułek.

Wchłanianie: Po podaniu doustnym tolterodyna podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, w którym uczestniczy CYP2D6, co prowadzi do powstawania pochodnej 5-hydroksymetylowej, głównego metabolitu o równoważnej sile działania farmakologicznego.

Bezwzględna biodostępność tolterodyny wynosi 17% u osób intensywnie metabolizujących, które stanowią większość pacjentów oraz 65% u osób słabo metabolizujących (bez CYP2D6).

Dystrybucja: Tolterodyna i jej 5-hydroksymetylowy metabolit wiążą się głównie z orozomukoidem. Frakcja niezwiązana tolterodyny stanowi 3,7% a jej metabolitu 36%. Objętość dystrybucji tolterodyny wynosi 113 l.

Eliminacja: Tolterodyna po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Główny szlak metaboliczny jest uzależniony od enzymu polimorficznego CYP2D6 i prowadzi do powstawania metabolitu 5-hydroksymetylowego. Dalszy metabolizm prowadzi do utworzenia kwasu 5-karboksylowego i N-dealkilowanych pochodnych kwasu 5-karboksylowego, które stanowią odpowiednio 51% i 29% metabolitów wykrywanych w moczu. W podgrupie populacji (około 7%) brak jest aktywności CYP2D6. Zidentyfikowanym szlakiem metabolizmu u tych osób (słabo metabolizujących) jest dealkilacja przez CYP3A4 do tolterodyny N-dealkilowanej, która nie wykazuje działania klinicznego. Pozostałą część populacji określa się jako osoby intensywnie metabolizujące. Całkowity klirens tolterodyny u osób intensywnie metabolizujących wynosi około 30 l/godz. U osób słabo metabolizujących zmniejszony klirens prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy (około siedmiokrotne), przy nieznacznym stężeniu metabolitu 5-hydroksymetylowego.

Pochodna 5- hydroksymetylowa jest czynna farmakologicznie i równoważna z tolterodyną pod względem siły działania. Z uwagi na różnice w profilu wiązania z białkami osocza pomiędzy tolterodyną a jej metabolitem 5-hydroksymetylowym, ekspozycja (AUC) na niezwiązaną tolterodynę

u osób słabo metabolizujących jest zbliżona do łącznej ekspozycji na niezwiązaną tolterodynę i pochodną 5-hydroksymetylową u pacjentów z aktywnym enzymem cytochromu CYP2D6, otrzymujących taki sam schemat leczenia. Bezpieczeństwo, tolerancja i odpowiedź kliniczna są podobne, niezależnie od fenotypu.

Badania radioaktywności po podaniu [¹⁴C]-tolterodiny wskazują, że jest ona wydalana w około 77% z moczem i 17% z kałem. Mniej niż 1% dawki jest wydalane w postaci niezmienionego leku, a około 4% w postaci metabolitu 5-hydroksymetylowego. Metabolit karboksylowany i odpowiadający mu metabolit dealkilowany stanowią odpowiednio około 51% i 29% ilości leku wydalanej z moczem.

Liniowość/nieliniowość: Farmakokinetyka tolterodiny w zakresie dawek terapeutycznych ma przebieg liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby: Wykazano, że ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i metabolit 5-hydroksymetylowy jest około dwukrotnie większa u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek: Średnia ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i jej metabolit 5-hydroksymetylowy jest dwukrotnie większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens inuliny GFR ≤ 30 ml/min). U tych pacjentów stężenie innych metabolitów w osoczu było wyraźnie zwiększone (do 12 razy). Znaczenie kliniczne zwiększonej ekspozycji na te metabolity jest nieznane. Nie ma danych dotyczących łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na substancję czynną na mg dawki jest zbliżona u dorosłych i młodzieży. Średnia ekspozycja na substancję czynną na mg dawki jest około dwukrotnie większa u dzieci w wieku od 5 do 10 lat w porównaniu z dorosłymi (patrz punkty 4.2 i 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności, genotoksyczności, rakotwórczości i farmakologii bezpieczeństwa nie wykazały istotnych klinicznie efektów, z wyjątkiem tych związanych z działaniem farmakologicznym leku.

Badania nad rozrodem przeprowadzono na myszach i królikach.

Tolterodyna nie wykazywała żadnego wpływu na płodność i czynności rozrodcze u myszy. Tolterodyna powodowała obumieranie i wady rozwojowe zarodków przy ekspozycji osoczowej (C_{max} oraz AUC) odpowiednio 20-krotnie i 7-krotnie wyższej niż u leczonych pacjentów.

Nie obserwowano występowania wad rozwojowych u królików pomimo faktu, że badania były prowadzone przy stężeniach leku w osoczu krwi (C_{max} oraz AUC) 20-krotnie i 3-krotnie wyższych od spodziewanych u leczonych pacjentów.

Tolterodyna oraz jej metabolity aktywne u człowieka wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) we włóknach Purkiniego u psów (stężenie 14 - 75-krotnie przekraczające poziom terapeutyczny) oraz blokują prąd K⁺ w klonowanych ludzkich kanałach hERG (ang. ether-a-go-go-related genes) (stężenie 0,5 - 26,1-krotnie przekraczające poziom terapeutyczny). U psów po podaniu tolterodiny i jej metabolitów powstających u ludzi obserwowano wydłużenie odstępu QT (stężenie 3,1 - 61,0-krotnie przekraczające poziom terapeutyczny). Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Celuloza mikrokrystaliczna, ziarenka

Hypromeloza 5mPa·s

Talk

Etyloceluloza

Woda oczyszczona

Amonowy wodorotlenek 28%

Triglicerydy nienasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Kwas oleinowy

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Woda oczyszczona

Indygotyna (E 132),

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E172) (dotyczy tylko 2 mg).

Skład tuszu do nadruku [szelak, etanol bezwodny, alkohol izopropylowy, butanol, tytanu dwutlenek (E 171), glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, amonowy wodorotlenek stężony, woda oczyszczona]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są pakowane w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkość opakowań:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 200, 280 lub 320 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23344, 23345

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28.07.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO