

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uroflow SR, 4 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 4 mg tolterodyny winianu (*Tolterodini tartras*), co odpowiada 2,74 mg tolterodyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Laktoza jednowodna 65,41 – 68,99 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Nieprzezroczysto jasnoniebieska-nieprzezroczysto jasnoniebieska kapsułka twarda w rozmiarze 1 (19,4 x 6,9 mm), zawierająca cztery białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Uroflow SR jest wskazany w objawowym leczeniu naglącego nietrzymania moczu i (lub) zwiększonej częstości oddawania moczu oraz nagłych parć jakie mogą wystąpić u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)*

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

Po 2-3 miesiącach należy ponownie ocenić skutek leczenia (patrz punkt 5.1).

##### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność produktu leczniczego Uroflow SR u dzieci i młodzieży nie została określona (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Uroflow SR u dzieci i młodzieży.

##### Sposób podawania

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde mogą być przyjmowane z jedzeniem lub bez jedzenia i muszą być połknięte w całości.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

- w punkcie 6.1,
- zatrzymaniem moczu,
- niekontrolowaną jaskrą z wąskim kątem przesączenia,
- *myasthenia gravis*,
- ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- toksycznym rozdzęciem okrężnicy.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów:

- ze znaczną przeszkodą podpęcherzową z ryzykiem zatrzymania moczu,
- z zaburzeniami powodującymi zmniejszenie drożności przewodu pokarmowego, np. zwężeniem odźwiernika,
- z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2),
- z chorobą wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2),
- z neuropatią autonomiczną,
- z przepukliną rozworu przełykowego,
- z ryzykiem zmniejszonej motoryki przewodu pokarmowego.

Wykazano, że wielokrotne doustne stosowanie tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, w całkowitych dawkach dobowych wynoszących 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (dawka supratherapeutyczna) prowadzi do wydłużenia skorygowanego odstępu QT (patrz punkt 5.1). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest jasne i zależy od indywidualnych czynników ryzyka oraz wrażliwości pacjentów.

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

- z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT,
- z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak: hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia,
- z bradykardią,
- z istotnymi, wcześniej zdiagnozowanymi chorobami serca (tj. kardiomiopatią, niedokrwieniem mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu serca, zastoinową niewydolnością serca),
- u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT, w tym leki przeciwartymiczne klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 5.1). Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak w przypadku każdego leczenia objawów parcia naglącego i nietrzymania moczu z powodu parcia naglącego, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przyczyny organiczne parcia naglącego i częstości oddawania moczu.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie ogólnoustrojowych silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak: antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna i klarytromycyna), leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol i itraconazol) oraz inhibitory proteazy nie jest zalecane, ponieważ u osób z powolnym metabolizmem CYP2D6 dochodzi do zwiększenia stężenia tolterodyny w osoczu krwi z (następczym) ryzykiem przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o silnych właściwościach przeciwmuskarynowych może powodować nasilenie działania leczniczego i działań niepożądanych tolterodyny. Z drugiej strony, działanie lecznicze tolterodyny może zostać osłabione w przypadku

jednoczesnego stosowania agonistów cholinergicznego receptora muskarynowego. Spowolniona w wyniku stosowania leków przeciwmuskarynowych perystaltyka przewodu pokarmowego, może wpływać na wchłanianie innych produktów leczniczych.

Tolterodyna może zmniejszać działanie prokinetyków, takich jak metoklopramid i cyzapryd.

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

Badania interakcji z innymi produktami leczniczymi nie wykazały interakcji z warfaryną ani złożonymi doustnymi produktami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol + lewonorgestrel).

Badanie kliniczne wykazało, że tolterodyna nie jest inhibitorem metabolitów CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 czy 1A2. Z tego powodu nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez te izoenzymy podczas jednoczesnego podawania z tolterodyną.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolterodiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Z tego względu, nie zaleca się stosowania tolterodiny w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania tolterodiny do mleka ludzkiego. Należy unikać stosowania tolterodiny w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Nie są dostępne dane z badań dotyczących płodności.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne, tolterodyna może powodować łagodne do umiarkowanych działania przeciwmuskarynowe, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność i suchość spojówek.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniższa tabela przedstawia dane uzyskane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu tolterodiny do obrotu. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była suchość w jamie ustnej, która występowała u 23,4% pacjentów leczonych tolterodyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu i u 7,7% pacjentów otrzymujących placebo.

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznaną</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		zapalenie zatok		

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			nieokreślona gdzie indziej nadwrażliwość	reakcje anafilaktoidalne
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			nerwowość	splątanie, halucynacje, dezorientacja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, bóle głowy	parestezje, zaburzenia pamięci	
<b>Zaburzenia oka</b>		suchość spojówek, zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia akomodacji)		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	
<b>Zaburzenia serca</b>			kołatanie serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca	tachykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				zaczernienie skóry
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	suchość w jamie ustnej	niestrawność, zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, biegunka		refluks żołądkowo-jelitowy, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				obrzęk naczynioruchowy, sucha skóra
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		bezmocz	zatrzymanie moczu	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		zmęczenie, obrzęk obwodowy	ból w klatce piersiowej	

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

#### Dzieci i młodzież

W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy, z podwójnie ślepą próbą prowadzonych przez ponad 12 tygodni, z udziałem 710 dzieci i młodzieży, odsetek pacjentów z zakażeniami układu moczowego, biegunką i zaburzeniami zachowania był większy w przypadku pacjentów leczonych tolterodyną w porównaniu do otrzymujących placebo (zakażenia dróg moczowych: tolterodyna 6,8%, placebo 3,6%; biegunka: tolterodyna 3,3%, placebo 0,9%; zaburzenia zachowania: 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. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Największa dawka tolterodyny winianu podawana ochotnikom wynosiła 12,8 mg w dawce jednorazowej, w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Najcięższymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia akomodacji i trudności w oddawaniu moczu.

W przypadku przedawkowania tolterodyny należy zastosować płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany.

Objawy przedawkowania należy leczyć w następujący sposób:

- ciężkie ośrodkowe działania antycholinergiczne (np. omamy, znaczne pobudzenie): stosować fizostygmę,
- drgawki lub znaczne pobudzenie: stosować benzodiazepiny,
- niewydolność oddechowa: stosować sztuczne oddychanie,
- tachykardia: stosować beta-adrenolityki,
- zatrzymanie moczu: cewnikować pęcherz moczowy,
- rozszerzenie źrenic: stosować krople do oczu zawierające pilokarpinę i (lub) umieścić pacjenta w zaciemnionym pomieszczeniu.

Po podawaniu przez cztery dni tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, w całkowitej dawce dobowej 8 mg (dwukrotność zalecanej dawki dobowej w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, odpowiadająca trzykrotności największej ekspozycji w przypadku stosowania kapsułek o przedłużonym uwalnianiu) obserwowano wydłużenie odstępu QT. W przypadku przedawkowania tolterodyny, należy wdrożyć standardowe postępowanie w leczeniu wydłużonego odstępu QT.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, urologiczne leki spazmolityczne, kod ATC: G04B D07

#### Mechanizm działania

Tolterodyna jest kompetycyjnym, swoistym antagonistą receptora muskarynowego, wykazującym większą selektywność działania wobec pęcherza moczowego niż na ślinianki w warunkach *in vivo*.

#### Właściwości farmakodynamiczne

Profil farmakologiczny jednego z metabolitów tolterodyny (pochodnej 5-hydroksymetylowej) jest zbliżony do związku macierzystego. U osób ze zwiększonym metabolizmem ten metabolit ma znaczący udział w działaniu leczniczym (patrz punkt 5.2).

Wyników leczenia można się spodziewać w ciągu 4 tygodni.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu klinicznym III fazy, głównym punktem końcowym było zmniejszenie ilości epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia, a drugorzędowymi punktami końcowymi były zmniejszenie częstości mikcji w czasie 24 godzin i zwiększenie objętości oddawanego moczu podczas mikcji. Parametry te przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki leczenia tolterodyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4 mg raz na dobę po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Zmiana bezwzględna i względna zmiana procentowa w odniesieniu do wartości wyjściowych. Różnica w leczeniu tolterodyną w porównaniu z placebo: Średnia zmiana oszacowana metodą najmniejszych kwadratów, 95% przedział ufności.

	<b>Tolterodyna SR 4 mg raz na dobę (n = 507)</b>	<b>Placebo (n = 508)</b>	<b>Różnica w leczeniu vs. placebo: Średnia zmiana i 95%CI</b>	<b>Znamiennosc statystyczna względem placebo (wartosc p)</b>
Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	< 0,001
Liczba mikcji w czasie 24 godzin	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Średnia objętość moczu podczas 1 mikcji (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	< 0,001

\* 97,5% przedział ufności według Bonferroni

Po upływie 12 tygodni leczenia 23,8% pacjentów (121/507) w grupie otrzymującej tolterodynę w dawce 4 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 15,7% (80/508) w grupie placebo zgłosiło, że subiektywnie nie odczuwali żadnych problemów z pęcherzem lub mieli minimalne problemy z pęcherzem moczowym. Wyniki leczenia tolterodyną oceniano u pacjentów, którzy byli badani metodą urodynamiczną w momencie rozpoczęcia badania i w zależności od wyniku, byli przydzielani do grupy urodynamicznie dodatniej (postać ruchowa parcia naglącego) lub urodynamicznie ujemnej (postać czuciowa parcia naglącego). W każdej grupie pacjenci byli przydzielani losowo do grupy otrzymującej tolterodynę lub placebo. Badanie nie dostarczyło przekonujących dowodów na to, że tolterodyna ma przewagę nad placebo u pacjentów z postacią czuciową parcia naglącego na mocz. Kliniczny wpływ tolterodiny na odstęp QT oceniano na podstawie badań EKG uzyskanych od ponad 600 leczonych pacjentów, w tym tych w podeszłym wieku, a także pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi. Zmiany odstępu QT nie różniły się w znaczący sposób w grupie otrzymującej placebo i grupie otrzymującej tolterodynę.

Wpływ tolterodiny na wydłużenie odstępu QT był dodatkowo oceniany u 48 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 55 lat. Osoby te otrzymywały tolterodynę w postaci 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 tolterodiny (po 1 godzinie) wykazały wydłużenie skorygowanego odstępu QT średnio o 5,0 i 11,8 ms odpowiednio dla tolterodiny w dawce 2 mg dwa razy na dobę i w dawce 4 mg dwa razy na dobę oraz 19,3 ms dla moksyflokscyny (w dawce 400 mg), którą zastosowano w celu aktywnej kontroli wewnętrznej. Na modelu farmakokinetycznym/farmakodynamicznym oszacowano, że wydłużenie skorygowanego odstępu QT u osób z wolnym metabolizmem (pozbawionych CYP2D6) otrzymujących tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę jest porównywalne do obserwowanego u osób z nasilonym metabolizmem, które otrzymują tolterodynę w dawce 4 mg dwa razy na dobę. Tolterodyna, w obydwu dawkach, u żadnego z uczestników badania, bez względu na jego profil metaboliczny, nie wydłużyła odstępu całkowitego QTcF powyżej 500 ms lub o ponad 60 ms względem wartości wyjściowej, które są uważane za progi szczególnego zainteresowania. Stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ), osiągnięte podczas podawania 4 mg dwa razy na dobę było trzy razy większe niż to, które osiągane jest podczas stosowania najwyższej dawki terapeutycznej tolterodiny 4 mg w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

### Dzieci i młodzież

Nie wykazano skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży. Przeprowadzono dwa trwające 12 tygodni badania III fazy, randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem dzieci i młodzieży, z zastosowaniem tolterodyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach uczestniczyło łącznie 710 dzieci i młodzieży w wieku 5-10 lat (486 otrzymywało tolterodynę, 224 placebo), z częstym oddawaniem moczu i nietrzymaniem moczu z nagłym parciem. W żadnym z powyższych badań nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami pacjentów w odniesieniu do zmiany wartości wyjściowej ogólnej liczby epizodów nietrzymania moczu na tydzień (patrz punkt 4.8).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Właściwości farmakokinetyczne swoiste dla tej postaci farmaceutycznej

Tolterodyna w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych jest wolniej wchłaniana niż tolterodyna w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu. W rezultacie, maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane w czasie 4 (2 – 6) godzin po podaniu kapsułki. Okres półtrwania tolterodyny podanej w postaci kapsułki wynosi około 6 godzin u osób z nasilonym metabolizmem i około 10 godzin u osób z powolnym metabolizmem (pozbawionych CYP2D6). Stan stacjonarny osiągany jest w czasie 4 dni po podaniu kapsułek.

Pokarm nie wpływa na biodostępność tolterodyny w postaci kapsułki.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, tolterodyna podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Efekt pierwszego przejścia jest katalizowany przez CYP2D6, co prowadzi do powstania pochodnej 5-hydroksymetylowej, głównego metabolitu o równoważnej sile działania farmakologicznego. Bezwzględna dostępność biologiczna tolterodyny wynosi 17% u osób z nasilonym metabolizmem, większość pacjentów, oraz 65% u osób ze słabym metabolizmem (pozbawionych CYP2D6).

### Dystrybucja

Tolterodyna i jej metabolit 5-hydroksymetylowy wiążą się głównie z orosomukoidem. Frakcje niezwiązane tolterodyny stanowią odpowiednio 3,7% i 36%. Objętość dystrybucji tolterodyny wynosi 113 l.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym tolterodyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Główny szlak metaboliczny jest zależny od enzymu polimorficznego CYP2D6 i prowadzi do utworzenia metabolitu 5-hydroksymetylowego. Dalszy metabolizm prowadzi do powstania kwasu 5-karboksyłowego i N-dealkilowanych metabolitów kwasu 5-karboksyłowego, które stanowią odpowiednio 51% i 29% metabolitów wydalanych w moczu. Podgrupa populacji (około 7%) pozbawiona jest aktywności CYP2D6. Zidentyfikowanym szlakiem metabolicznym u tych osób (ze słabym metabolizmem) jest dealkilacja przez CYP3A4 do tolterodyny N-dealkilowanej, która nie wykazuje działania klinicznego. Pozostałą część populacji określa się jako osoby z nasilonym metabolizmem. Klirens ogólnoustrojowy tolterodyny u osób z nasilonym metabolizmem wynosi około 30 l/h. U osób ze słabym metabolizmem zredukowany klirens prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy krwi (około 7-krotnie), jak również obserwuje się nieistotne stężenia metabolitu 5-hydroksymetylowego.

Metabolit 5-hydroksymetylowy jest farmakologicznie aktywny i ma taką samą siłę działania jak tolterodyna. Z uwagi na różnice we właściwościach wiązania się z białkami osocza pomiędzy tolterodyną a jej metabolitem 5-hydroksymetylowym, całkowity wpływ (AUC) niezwiązanej tolterodyny na organizm u osób ze słabym metabolizmem jest podobny do całkowitego wpływu na organizm niezwiązanej tolterodyny i jej metabolitu 5-hydroksymetylowego u pacjentów z aktywnym CYP2D6 z takim samym schematem dawkowania. Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i odpowiedź kliniczna są podobne, niezależnie od fenotypu.

### Eliminacja

Badania po podaniu [<sup>14</sup>C]-tolterodyny wskazują, że w około 77% jest ona wydalana w moczu i 17% w kale. Mniej niż 1% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej, a około 4% jako metabolit

5-hydroksymetylowy. Metabolit karboksylowany i jego dealkiowany metabolit stanowią odpowiednio 51% i 29% ilości leku wydalanego w moczu.

#### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka w zakresie dawek leczniczych ma przebieg liniowy.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby:*

U osób z marskością wątroby całkowity wpływ niezwiązanej tolterodyny i metabolitu 5-hydroksymetylowego na organizm jest około 2-krotnie większy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $GFR \leq 30$  ml/min), średni całkowity wpływ niezwiązanej tolterodyny i jej metabolitu 5-hydroksymetylowego na organizm jest dwukrotnie większy. U tych pacjentów stężenia innych metabolitów w osoczu były znacznie (do 12-krotnie) większe. Znaczenie kliniczne zwiększonego całkowitego wpływu tych metabolitów na organizm nie jest znane. Brak jest danych dotyczących łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Całkowity wpływ cząsteczki czynnej na organizm na mg dawki jest podobny u dorosłych i młodzieży. Średni całkowity wpływ cząsteczki czynnej na organizm na mg dawki jest około 2-krotnie większy u dzieci w wieku 5-10 lat niż u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach farmakologicznych dotyczących toksyczności, genotoksyczności, działania rakotwórczego i bezpieczeństwa stosowania, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań, z wyjątkiem tych związanych z działaniem farmakologicznym produktu.

Badania wpływu na rozród i rozwój potomstwa przeprowadzono na myszach i królikach.

Nie zaobserwowano wpływu tolterodyny na płodność ani na czynność układu rozrodczego u myszy. Tolterodyna powodowała zgony zarodków i wady wrodzone przy 20 lub 7 razy większym stężeniu w osoczu ( $C_{max}$  lub AUC) niż u leczonych nią ludzi.

Nie obserwowano występowania wad rozwojowych u królików przy 20 i 3 razy większym stężeniu w osoczu ( $C_{max}$  lub AUC) od spodziewanego u ludzi leczonych tolterodyną.

Tolterodyna, jak również jej metabolity aktywne u człowieka, wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) we włóknach Purkiniego u psów (stężenia 14 – 75 razy większe od stężenia terapeutycznego) i blokują prąd  $K^+$  w klonowanych ludzkich kanałach (hERG, ang. *human ether-a-go-go-related genes*) (stężenia 0,5-26,1 razy większe od stężenia terapeutycznego). U psów po podaniu tolterodyny i jej metabolitów aktywnych u człowieka, zaobserwowano wydłużenie odstępu QT (stężenia 3,1–61,0 razy większe od stężenia terapeutycznego). Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Poliwinylu octan

Powidon (K 30)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu laurylosiarczan



Sodu dokuzynian  
Magnezu stearynian  
Hypromeloza (75000 – 140000 mPas)

#### Skład kapsułki

- Indygokarmin (E 132)
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Żelatyna

#### Otoczka

- Etyloceluloza (8 – 11 mPas)
- Trietylu cytrynian
- Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%
- Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Butelka HDPE: Okres ważności po pierwszym otwarciu to 200 dni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające odpowiednią liczbę blistrów z przezroczystej folii PVC/PE/PVDC/Aluminium i ulotkę dla pacjenta.

Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 49, 84, 98 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

Pudełko tekturowe zawierające białą, nieprzezroczystą butelkę HDPE z odpowiednią ilością kapsułek, z zakrętką z PP oraz ulotkę dla pacjenta .

Wielkości opakowań: 30, 100, 200 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 10237 Praga 10, Republika Czeska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**