

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

UROFLOW 1, 1 mg, tabletki powlekane

UROFLOW 2, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Uroflow 1: Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg tolterodyny wodorowinianu.

Uroflow 2: Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg tolterodyny wodorowinianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Uroflow 1: żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

Uroflow 2: białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe nadreaktywnego pęcherza moczowego z objawami parcia naglącego, częstego oddawania moczu lub nietrzymania moczu z parcia naglącego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to 2 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \leq 30\text{ml/min}$), u których zalecana dawka wynosi 1 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia dokuczliwych działań niepożądanych dawkę można zmniejszyć z 2 mg do 1 mg dwa razy na dobę.

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

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- zatrzymaniem moczu,
- niekontrolowaną jaskrą z wąskim kątem przesączania,
- *myasthenia gravis*,
- ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- toksycznym rozszerzeniem okrężnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów:

- ze znaczną niedrożnością dróg moczowych i ryzykiem zatrzymania moczu,
- z zaburzeniami powodującymi zmniejszenie drożności przewodu pokarmowego, np. zwężeniem odźwiernika,
- z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2),
- 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 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 (tzn. kardiomiopatią, niedokrwieniem mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu serca, zastoinową niewydolnością serca),
- u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT, w tym leki przeciwaritmiczne 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 parcia naglącego, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przyczyny organiczne parcia naglącego i częstości oddawania moczu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sou”.

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 surowicy 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.

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

Jednoczesne leczenie fluoksetyną (silny inhibitor cytochromu 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). Potencjalne 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.

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.

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 35% pacjentów leczonych tolterodyną w postaci tabletek i u 10% pacjentów otrzymujących placebo. Bardzo często obserwowano także bóle głowy, które wystąpiły u 10,1% pacjentów leczonych tolterodyną i u 7,4% pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli		
zaburzenia układu immunologicznego			bliżej nieokreślona nadwrażliwość	reakcje anafilaktoidalne
zaburzenia psychiczne			nerwowość	spłątanie, omamy, dezorientacja
zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, parestezje	zaburzenia pamięci	
zaburzenia oka		suchość spojówek, zaburzenia		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
		widzenia, w tym zaburzenia akomodacji		
zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)		
zaburzenia serca		kołatanie serca	tachykardia, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca	
zaburzenia naczyniowe				zaczerwienienie
zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej	niestrawność, zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, wymioty, biegunka	refluks żołądkowo-jelitowy	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		suchość skóry		obrzęk naczynioruchowy
zaburzenia nerek i dróg moczowych		bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu		
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy		
badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała		

Zgłaszano przypadki nasilenia objawów demencji (np. splątanie, dezorientacja, urojenia) po rozpoczęciu leczenia tolterodyną u pacjentów otrzymujących 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, 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 układu moczowego: 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 wodorowinianu podana ochotnikom wynosiła 12,8 mg (w dawce pojedynczej). 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 fizostygminę,
- 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 4 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: Inne leki urologiczne, w tym 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*. Profil farmakologiczny jednego z metabolitów tolterodyny (pochodnej 5-hydroksymetylowej) jest zbliżony do związku macierzystego. U osób ze zwiększonym metabolizmem metabolit ten ma znaczący udział w działaniu leczniczym (patrz punkt 5.2).

Efektów leczenia można się spodziewać w ciągu 4 tygodni.

Wyniki leczenia tolterodyną w dawce 2 mg 2 razy na dobę po 4 i 12 tygodniach w porównaniu z placebo (dane sumaryczne). Zmiana bezwzględna i względna procentowa w odniesieniu do wartości wyjściowych.

zmienna	badanie 4-tygodniowe			badanie 12-tygodniowe		
	tolterodyna 2 mg 2 razy na dobę	placebo	znamiennosc statystyczna względem placebo	tolterodyna 2 mg 2 razy na dobę	placebo	znamiennosc statystyczna względem placebo
liczba mikcji w ciągu 24 godzin	-1,6 (-14%) N=392	-0,9 (-8%) N=189	*	-2,2 (-20%) N=354	-1,4 (-12%) N=176	**
liczba epizodów	-1,3	-1,0	nie określona	-1,6	-1,1	*

nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin	(-38%) N=288	(-26%) N=151		(-47%) N=299	(-32%) N=145	
średnia objętość moczu podczas 1 mikcji (ml)	+25 (+17%) N=385	+12 (+8%) N=185	***	+35 (+22%) N=354	+10 (+6%) N=176	***
liczba pacjentów bez problemów lub z minimalnymi problemami dotyczącymi pęcherza moczowego po leczeniu (%)	16% N=394	7% N=190	**	19% N=356	15% N=177	nieistotne

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Wyniki leczenia tolterodyną oceniano u pacjentów, którzy byli badani metodą urodynamiczną przy rozpoczęciu 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 tolterodyny 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 tolterodyny 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 tolterodyny (po 1 godzinie) wykazały wydłużenie odstępu QT średnio o 5,0 i 11,8 ms odpowiednio dla tolterodyny 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 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 nie wydłużyła odstępu QTcF powyżej 500 msec czy o ponad 60 msec względem wartości wyjściowej (na te wartości należy zwrócić szczególną uwagę) u żadnego z uczestników badania, bez względu na jego profil metaboliczny. Tolterodyna w dawce 4 mg dwa razy na dobę odpowiada trzykrotnie większemu stężeniu maksymalnemu (C_{max}) niż to, które osiągnęte jest podczas stosowania najwyższej dawki terapeutycznej tolterodyny w postaci tabletek.

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 parcia naglącego. 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 jest szybko wchłaniana. Zarówno tolterodyna, jak i jej 5-hydroksymetylowy metabolit osiągają maksymalne stężenie w surowicy krwi w czasie 1-3 godzin po podaniu. Okres półtrwania tolterodyny podanej w postaci tabletek wynosi 2-3 godziny u osób z nasilonym metabolizmem i około 10 godzin u osób z wolnym metabolizmem (pozbawionych CYP2D6). Stan stacjonarny osiągnany jest w ciągu 2 dni po podaniu tabletek.

U osób z nasilonym metabolizmem pokarm nie wpływa na całkowitą ekspozycję niezwiązanej tolterodyny i jej aktywnego 5-hydroksymetylowego metabolitu, jednakże stężenie tolterodyny zwiększa się, gdy jest przyjmowana z pokarmem. Nie należy także oczekiwać klinicznie istotnych zmian u osób z wolnym metabolizmem.

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-karboksyowego i N-dealkilowanych metabolitów kwasu 5-karboksyowego, 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 [¹⁴C]-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 dealkilowany 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 2-krotnie 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.

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 genu (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 jest nieznanne (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarany

Otoczka

UROFLOW 1:
hypromeloza 2910/5
makrogol 6000
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek żółty (E172)
talk

UROFLOW 2:
hypromeloza 2910/5
makrogol 6000
tytanu dwutlenek (E171)
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii PVC/PVdC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 28, 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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, Dolni Měcholupy, 10237 Praha 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14628 (Uroflow 1), 14627 (Uroflow 2)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.05.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.06.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2021