

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Defur, 1 mg, tabletki powlekane

Defur, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Defur, 1 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 1 mg tolterodyny winianu (co odpowiada 0,68 mg tolterodyny).

Defur, 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 2 mg tolterodyny winianu (co odpowiada 1,37 mg tolterodyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Defur, 1 mg, tabletki powlekane

Okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego, z wytłoczonym oznaczeniem "93" z jednej strony oraz oznaczeniem "10" z drugiej strony.

Defur, 2 mg, tabletki powlekane

Okrągłe tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego, z wytłoczonym oznaczeniem "93" z jednej strony oraz oznaczeniem "18" z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe nietrzymania moczu z nagłym parciem i (lub) częstomoczem i parć nagłych jakie mogą występować u osób z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecana dawka wynosi 2 mg dwa razy na dobę, za wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \leq 30$ ml/min), dla których zalecana dawka wynosi 1 mg dwa razy na dobę.

W przypadku wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych, dawka może zostać zmniejszona z 2 mg do 1 mg dwa razy na dobę.

Rezultaty leczenia powinny być poddawane ocenie raz na 2–3 miesiące (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Skuteczność stosowania produktu leczniczego u dzieci nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

W związku z tym, stosowanie tolterodyny u dzieci nie jest wskazane.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1,
- zatrzymanie moczu,
- oporna na leczenie jaskra z wąskim kątem przesączania,
- miastenia,
- ciężka postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- toksyczne rozszerzenie okrężnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność stosując tolterodynę u pacjentów z następującymi dolegliwościami:

- istotne klinicznie zablokowanie odpływu z pęcherza moczowego zagrażające zatrzymaniem moczu
- choroby układu pokarmowego przebiegające ze zwężeniem światła (np. zwężenie odźwiernika)
- zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2)
- choroby wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2)
- neuropatia autonomiczna
- przepuklina rozworu przełykowego
- spowolniona perystaltyka układu pokarmowego.

Wykazano, że wielokrotne lub całkowite dobowe dawki tolterodyny o natychmiastowym uwalnianiu wynoszące 4 mg (dawka terapeutyczna) oraz 8 mg (dawka większa od terapeutycznej) powodują wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało wyjaśnione i jest uzależnione od indywidualnych czynników ryzyka i podatności pacjenta.

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

- wrodzonego lub udokumentowanego nabytego wydłużenia odstępu QT,
- zaburzeń elektrolitowych, takich jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia
- bradykardii,
- istotnych, nabytych wcześniej chorób serca (tj. kardiomiopatia, choroba niedokrwienna serca, arytmia, zastoinowa niewydolność serca),
- jednoczesnego podawania leków, które powodują wydłużenie odstępu QT, z uwzględnieniem leków z grupy IA (np. chinidyna, prokainamid) oraz leków antyarytmicznych z grupy III (np. amiodaron, sotalol).

Jest to szczególnie istotne w przypadku przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 5.1). Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku każdego innego leczenia objawów parć naglących i nietrzymania moczu z towarzyszącym parciem, przed podjęciem leczenia należy rozważyć organiczne przyczyny parcia i częstomoczu.

Substancje pomocnicze

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne leczenie ogólne przy użyciu silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna i klarytromycyna), leków przeciwgrzybiczych (np. ketokonazol oraz itraconazol) i antyproteaz nie jest wskazane, ze względu na podwyższone stężenie tolterodyny w surowicy u osób o wolnym typie metabolizmu przy udziale CYP2D6 i późniejsze ryzyko przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie innych leków o właściwościach antymuskarynowych może powodować nasilenie działań terapeutycznych oraz działań niepożądanych. Z drugiej strony, działanie lecznicze tolterodyny może ulec osłabieniu wskutek jednoczesnego podawania leków z klasy agonistów cholinergicznym receptorów muskarynowych.

Tolterodyna może obniżać skuteczność leków prokinetycznych, takich jak metoklopramid oraz cyzapryd.

Jednoczesne stosowanie fluoksetyny (silnego inhibitora cytochromu CYP2D6) nie powoduje istotnej klinicznie interakcji, ponieważ tolterodyna i jej metabolit zależny od cytochromu CYP2D6, 5-hydroksymetylowa pochodna tolterodyny, są równie silne.

W badaniach interakcji leków nie stwierdzono interakcji z warfaryną lub złożonymi, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol/lewonorgestrel).

Badania kliniczne wykazały, że tolterodyna nie jest inhibitorem metabolicznym CYP2D6, 2C19, 3A4 lub 1A2. Dlatego też, nie należy spodziewać się wzrostu stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez układy tych izoenzymów, podczas stosowania jednocześnie z tolterodyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych na temat stosowania tolterodyny przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

W związku z tym, stosowanie tolterodyny w czasie ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących wydzielania tolterodyny do mleka matki. Należy unikać stosowania tolterodyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu tolterodyny na płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, ze względu na możliwe zaburzenia akomodacji i negatywny wpływ na czas reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na właściwości farmakologiczne tolterodyny, produkt leczniczy może powodować łagodne do umiarkowanych działania antymuskarynowe, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność i suchość oczu.

Poniższa tabela zawiera dane zebrane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku na rynek. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była suchość w jamie ustnej, odnotowana u 35% pacjentów przyjmujących tolterodynę w tabletkach oraz u 10% pacjentów przyjmujących placebo.

Innym bardzo częstym działaniem niepożądanym były bóle głowy, występujące u 10,1% pacjentów przyjmujących tolterodynę w tabletkach oraz u 7,4% pacjentów przyjmujących placebo.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie oskrzeli		
Zaburzenia układu immunologicznego			Bliżej nieokreślona nadwrażliwość	Reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość	Splątanie, omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, senność, parestezje	Zaburzenia pamięci	
Zaburzenia oka		Suchość oczu, zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia akomodacji		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
Zaburzenia serca		Palpitacje	Tachykardia, niewydolność serca, arytmia	
Zaburzenia naczyniowe				Zaczerwienienie skóry
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Niestrawność, zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty, biegunka	Refluks żołądkowo-przełykowy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Suchość skóry		Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bezmocz, zatrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe		
Badania diagnostyczne		Zwiększona masa ciała		

U pacjentów z demencją przyjmujących inhibitory cholinoesterazy odnotowano przypadki nasilenia objawów demencji (np. splątanie, dezorientacja, omamy) po rozpoczęciu leczenia tolterodyną.

Dzieci i młodzież

W dwóch, trwających 12 tygodni, randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych przez placebo, z podwójną ślepą próbą, wzięło udział 710 pacjentów pediatrycznych. Odsetek pacjentów z zakażeniami układu moczowego, biegunką i zaburzeniami zachowania był większy w grupie przyjmującej tolterodynę, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 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 181C, 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 o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka tolterodyny L-winianu podana jednorazowo ochotnikom wyniosła 12,8 mg. Do najcięższych działań niepożądanych jakie zostały zaobserwowane należały zaburzenia akomodacji oraz trudności w oddawaniu moczu.

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

Należy również zastosować leczenie następujących objawów w przypadku ich wystąpienia:

- ciężkie, odśrodkowe działania antycholinergiczne (halucynacje, silne pobudzenie): leczenie przy użyciu fizostygminy,
- drgawki lub wyraźne pobudzenie: leczenie przy użyciu benzodiazepin,
- niewydolność oddechowa: leczenie poprzez sztuczne oddychanie,
- tachykardia: leczenie przy użyciu leków beta–adrenolitycznych,
- zatrzymanie moczu: leczenie poprzez cewnikowanie,
- rozszerzenie źrenic: leczenie pilokarpiną w kroplach do oczu i (lub) umieszczenie pacjenta w ciemnym pokoju.

Wydłużenie odstępu QT zaobserwowano przy łącznej dobowej dawce 8 mg tolterodyny o natychmiastowym uwalnianiu (dwukrotność zalecanej dawki dobowej) podawanej przez cztery dni.

W przypadku przedawkowania tolterodyny, zaleca się wdrożenie standardowych działań medycznych wskazanych dla pacjentów z wydłużeniem odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Spazmolityczne leki urologiczne

Kod ATC: G04B D07

Mechanizm działania

Tolterodyna jest specyficznym, kompetycyjnym antagonistą receptorów muskarynowych, selektywnie wpływającym *in vivo* na receptory znajdujące się w gruczole moczowym oraz gruczołach ślinowych. Jeden z metabolitów tolterodyny (pochodna 5-hydroksymetylo), wykazuje identyczny profil farmakologiczny do cząsteczki wyjściowej. U pacjentów z dobrym metabolizmem, ten metabolit

przyczynia się w znacznym stopniu do efektu terapeutycznego (patrz punkt 5.2).
Efektów leczenia można się spodziewać w ciągu 4 tygodni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania Efekt leczniczy tolterodyny przyjmowanej w dawce 2 mg, dwa razy na dobę odpowiednio po 4 oraz 12 tygodniach, w porównaniu z placebo (dane sumaryczne). Zmiana bezwarunkowa oraz zmiana procentowa odpowiadają linii początkowej.

Zmienna	Badania 4 tygodniowe			Badania 12 tygodniowe		
	2 mg tolterodyny 2 razy na dobę	Placebo	Statystyczne znaczenie vs. placebo	2 mg tolterodyny 2 razy na dobę	Placebo	Statystyczne znaczenie vs. placebo
Ilość mikcji w ciągu 24 godzin	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Ilość zdarzeń nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Średnia ilość oddanego moczu podczas mikcji (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Ilość pacjentów po terapii, bez lub z niewielkimi problemami z pęcherzem moczowym (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.=brak znaczenia; *= $p<0,05$; **= $p<0,01$; ***= $p<0,001$; n=ilość pacjentów

Działanie tolterodyny oceniano u pacjentów poddanych badaniu urodynamicznemu przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przydzielonych na podstawie wyników badań do grupy urodynamicznie pozytywnej (postać ruchowa parcia na mocz) lub urodynamicznie negatywnej (postać czuciowa parcia na mocz). Pacjenci byli podzieleni losowo w obrębie każdej grupy, otrzymując tolterodynę lub placebo. Badanie nie dostarczyło przekonujących dowodów dotyczących nasilonego działania tolterodyny w porównaniu z placebo u pacjentów z nadwrażliwością sensoryczną.

Wpływ tolterodyny na długość odstępu QT oceniano w badaniu EKG przeprowadzonym u ponad 600 pacjentów, w tym pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą układu krążenia. Nie stwierdzono znaczących różnic w długości odstępu QT u pacjentów przyjmujących placebo lub tolterodynę. W kolejnym badaniu oceniano wpływ tolterodyny na wydłużenie odstępu QT u 48 zdrowych ochotników (kobiet i mężczyzn) w wieku 18–55 lat. Stosowano tolterodynę w postaci produktu o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 2 mg 2 razy na dobę i 4 mg 2 razy na dobę. Wyniki badań (korekcja wg formuły Fridericia) wykazały zwiększenie średniej długości odstępu QTc o 5,0 i 11,8 msek. po zastosowaniu tolterodyny w dawkach, odpowiednio, 2 mg 2 razy na dobę i 4 mg 2 razy na dobę, przy maksymalnym stężeniu tolterodyny (po 1 godz.). Wykazano także wydłużenie odstępu QTc o 19,8 msek. po zastosowaniu moksyflokscyny (w dawce 400 mg), stanowiącej aktywną kontrolę wewnętrzną. Na podstawie modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego ustalono, iż długość odstępu QTc ulegała zwiększeniu w porównywalnym stopniu u pacjentów słabo metabolizujących lek (pozbawionych aktywności enzymu CYP2D6), przyjmujących tolterodynę w dawce 2 mg 2 razy na dobę oraz u osób dobrze

metabolizujących lek, przyjmujących tolterodynę w dawce 4 mg 2 razy na dobę. U żadnego pacjenta z obu grup, niezależnie od profilu metabolicznego, nie stwierdzono wystąpienia bezwzględnej długości odstępu QTcF przekraczającej 500 msek. ani zmiany tej długości przekraczającej 60 msek. w stosunku do długości wyjściowej. Powyższe wartości rozpatrywano jako progowe dla tego badania.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego w populacji dzieci i młodzieży. Stosowanie tolterodyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, trwających 12 tygodni badaniach klinicznych fazy III z podwójną ślepą próbą. W badaniach wzięło udział 710 pacjentów (486 przyjmujących tolterodynę i 224 placebo) w wieku 5-10 lat z częstomoczem i nietrzymaniem moczu z nagłym parciem. Nie stwierdzono znaczących różnic, dotyczących zmiany w całkowitej liczbie epizodów nietrzymania moczu/tydzień w obu grupach pacjentów (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tolterodyna jest szybko wchłaniana. Maksymalne stężenia w surowicy, zarówno dla tolterodyny jak i jej metabolitu, 5-hydroksymetylowej pochodnej tolterodyny, są osiągnięte w ciągu 1–3 godzin od przyjęcia dawki. Okres półtrwania tolterodyny wynosi 2–3 godziny u osób z dobrym profilem metabolizmu oraz około 10 godzin u osób ze słabym metabolizmem produktu leczniczego (brak CYP2D6). Stężenia w stanie stacjonarnym są osiągnięte w ciągu 2 dni od podania tabletek. Pokarm nie ma wpływu na ekspozycję na niezwiązaną tolterodynę i jej aktywny 5-hydroksymetylowy metabolit u osób z dobrym metabolizmem, chociaż stężenie tolterodyny wzrasta, gdy jest ona przyjmowana wraz z pokarmem. Analogicznie, nie przewiduje się wystąpienia istotnych klinicznie zmian u osób ze słabym metabolizmem.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, tolterodyna zostaje poddana metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, który jest katalizowany przez enzym CYP2D6. W jego wyniku, powstaje 5–hydroksymetylowa pochodna, główny metabolit tolterodyny o równoważnym działaniu farmakologicznym. Absolutna biodostępność tolterodyny wynosi 17% u osób z dobrym metabolizmem produktu leczniczego (większość pacjentów) oraz 65% u osób ze słabym metabolizmem (brak CYP2D6).

Dystrybucja

Tolterodyna i jej 5–hydroksymetylowy metabolit wiążą się głównie z orosomukoidem. Niezwiązane frakcje wynoszą odpowiednio 3,7% i 36%. Objętość dystrybucji tolterodyny wynosi 113 l.

Eliminacja

Tolterodyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę po podaniu doustnym. Główna droga metabolizmu, w której pośredniczy polimorficzny enzym CYP2D6, prowadzi do powstania 5–hydroksymetylowego metabolitu. W toku dalszych przemian metabolicznych powstają metabolity kwasu 5–karboksylowego i N-dealkilowanego kwasu 5–karboksylowego, które stanowią odpowiednio 51% i 29% metabolitów odzyskiwanych w moczu. Istnieje podgrupa populacji ogólnej (około 7%) pozbawiona aktywności enzymu CYP2D6. Dla tych osób (o słabym profilu metabolizmu) zidentyfikowaną drogą metabolizmu jest dealkilacja przy udziale CYP3A4 do N–dealkilowanej tolterodyny, która nie przyczynia się do efektu klinicznego. Pozostałą część populacji określa się jako osoby o dobrym profilu metabolizmu. Klirens ogólny tolterodyny u osób z prawidłowym metabolizmem wynosi około 30 L/h. U pacjentów ze słabym metabolizmem produktu leczniczego, obniżony klirens powoduje, iż obserwowane są znacznie wyższe stężenia tolterodyny w surowicy (około 7-krotnie) oraz minimalne stężenia metabolitu 5-hydroksymetylowego. Metabolit 5-hydroksymetylowy jest farmakologicznie aktywny i równoważny z tolterodyną. Ze względu na różnice we właściwościach wiązania białek pomiędzy tolterodyną, a jej 5–hydroksymetylowym metabolitem, ekspozycja (pole pod krzywą AUC) niezwiązanej tolterodyny

u osób ze słabym metabolizmem jest zbliżona do łącznej ekspozycji niezwiązanej tolterodyny oraz metabolitu 5–hydroksymetylowego u pacjentów z aktywnym enzymem CYP2D6 przy takim samym schemacie dawkowania. Bezpieczeństwo, tolerancja i odpowiedź kliniczna są podobne bez względu na fenotyp.

Radioaktywność po podaniu [14C]–tolterodyny wydalana jest w około 77% w moczu i 17% w kale. Mniej niż 1% odzyskiwane jest w postaci niezmienionego produktu leczniczego, a około 4% w postaci 5–hydroksymetylowego metabolitu. Metabolit karboksylowany i korespondujący z nim metabolit dealkilowany stanowią odpowiednio 51% i 29% dawki odzyskanej w moczu.

W terapeutycznym zakresie dawkowania, farmakokinetyka tolterodyny ma charakter liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia wątroby

U pacjentów z marskością wątroby obserwuje się około dwukrotnie wyższą ekspozycję na niezwiązaną tolterodynę i jej 5-hydroksymetylowy metabolit (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia nerek

Średnia ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i jej 5-hydroksymetylowy metabolit podwaja się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens inuliny GFR \leq 30 ml/min). U pacjentów tych, poziom innych metabolitów w osoczu był istotnie podwyższony (maksymalnie 12-krotnie). Kliniczne znaczenie zwiększonej ekspozycji na te metabolity nie jest znane. Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym i umiarkowanym (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na substancję czynną produktu leczniczego na mg dawki jest podobna u dorosłych pacjentów oraz u młodzieży. Średnia ekspozycja na substancję czynną na mg dawki jest około dwukrotnie większa u dzieci w wieku 5–10 lat, w porównaniu z dorosłymi pacjentami (patrz punkty 4.2 i 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności, rakotwórczości i bezpieczeństwa, nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań, za wyjątkiem działania farmakologicznego produktu leczniczego.

Badanie reprodukcyjne prowadzono na myszach i królikach.

U myszy nie stwierdzono wpływu tolterodyny na płodność oraz funkcje reprodukcyjne. Tolterodyna powodowała śmierć embrionów oraz wady wrodzone przy ekspozycji w osoczu (C_{max} lub AUC) dwudziestokrotnie lub siedmiokrotnie wyższej niż obserwowana u ludzi leczonych tym produktem leczniczym.

U królików nie stwierdzono działania powodującego wady wrodzone, a badania prowadzone były przy ekspozycji w osoczu (C_{max} lub AUC) dwudziestokrotnie lub trzykrotnie wyższej od zakładanej u pacjentów otrzymujących lek.

Tolterodyna, a także jej aktywne metabolity u ludzi, wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) w układzie włókien Purkiniego u psów (poziom przekraczający 14 do 75 razy poziom terapeutyczny) oraz blokują kanał potasowy kodowany przez gen hERG (human Ether-a-go-go-Related Gene) (na poziomie 0,5–26,1 razy wyższym od poziomu terapeutycznego). U psów, wydłużenie odstępu QT zostało zaobserwowane po podaniu tolterodyny i jej metabolitów powstających u człowieka (3,1–61,0 razy poziom terapeutyczny). Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ B)
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry PVC/PVDC/Al.

Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych

Defur 1 mg, tabletki powlekane

Opakowania szpitalne: 50, 60, 250, 280, 500 i 560 tabletek powlekanych

Defur 2 mg, tabletki powlekane

Opakowanie szpitalne: 50, 280 i 560 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1mg: 15791

2 mg: 15790

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

1 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2009 r.

2 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2009 r.

1 mg

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.01.2013

2mg

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.01.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.10.2020