

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Defur, 4 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 4 mg zawiera 65,41-68,99 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 4 mg: twarda kapsułka żelatynowa o rozmiarze 1, z jasno niebieskim nieprzezroczystym wieczkiem i jasno niebieskim nieprzezroczystym korpusem zawierająca cztery białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Defur jest wskazany w objawowym leczeniu nietrzymania moczu z parcia naglącego i (lub) częstego oddawania moczu i parcia naglącego jakie mogą występować u osób 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 ($GFR \leq 30\text{ml/min}$), u których zalecana dawka wynosi 2 mg 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 raz na dobę.

Efekt leczenia należy oceniać po 2-3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podania

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde mogą być przyjmowane niezależnie od posiłków i należy je połykać 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 przesączania,
- miastenią (*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 punkty 4.2 i 5.2),
- z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2),
- z neuropatią autonomiczną,
- z przepukliną rozworu przełykowego,
- z ryzykiem zmniejszonej motoryki układu pokarmowego.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odcinka QT, w tym:

- z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odcinka QT,
 - z zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia,
 - z bradykardią,
 - z istotnymi, wcześniej zdiagnozowanymi chorobami serca (takimi jak kardiomiopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca),
 - u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wydłużają odcinek QT, w tym leki przeciwwarjacyjne klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).
- Szpecially dotyczy to silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 5.1).

Należy unikać równoczesnego 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.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, np. z galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 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 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 środkami 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 układy izoenzymów podczas jednoczesnego podawania z tolterodyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Z tego względu, stosowanie tolterodyny w okresie ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak dostępnych danych z badań płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ produkt może powodować zaburzenia akomodacji i wpływać na czas reakcji, to może mieć niekorzystny wpływ 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 opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniższa tabela zawiera dane uzyskane w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była suchość

w jamie ustnej, która występowała u 23,4 % pacjentów leczonych tolterodyną SR i u 7,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Niezbęd często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie zatok	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	bliżej nieokreślona nadwrażliwość	reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia psychiczne	-	-	nerwowość	splątanie, omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	-	zawroty głowy, senność, bóle głowy	parestezje, zaburzenia pamięci	-
Zaburzenia oka	-	suchość spojówek, zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia akomodacji	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-
Zaburzenia serca	-	-	kołatanie serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca	tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	-	-	-	nagle zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej	niestrawność, zaparcia, ból brzucha, wzdęcia, biegunka	-	reflaks żołądkowo-jelitowy, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	-	obrzęk naczynioruchowy, suchość skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	zatrzymanie moczu	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	-	zmęczenie, obrzęk	ból w klatce piersiowej	-

podania		obwodowy		
----------------	--	----------	--	--

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 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. 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Największa pojedyncza dawka tolterodyny wodorowinianu podana ochotnikom wynosiła 12,8 mg 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 fizostygminę.
- Drgawki lub znaczne pobudzenie: stosować benzodiazepiny.
- Niewydolność oddechowa: stosować sztuczne oddychanie.
- Tachykardia: stosować β -adrenolityki.
- Zatrzymanie moczu: cewnikować pęcherz moczowy.
- Rozszerzenie źrenic: stosować krople do oczu z pilokarpiną i (lub) umieścić pacjenta w zaciemnionym pomieszczeniu.

Po podawaniu tolterodyny w postaci tabletek 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) przez cztery dni, zaobserwowano 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

Podgrupa farmakoterapeutyczna: inne leki urologiczne (ze spazmolitykami), kod ATC: G04BD07

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).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Efektów leczenia można się spodziewać w ciągu 4 tygodni.

W badaniu III fazy, pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmniejszenie ilości oddawania moczu w ciągu 24 godzin i zwiększenie średniej objętości moczu podczas mikcji. Parametry te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Wyniki leczenia tolterodyną SR 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. Różnice w leczeniu tolterodyną w porównaniu do placebo: Średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów i 95% przedział ufności (CI).

	Tolterodyna SR 4 mg raz na dobę (n=507)	Placebo (n=508)	Różnica między produktem i placebo: Średnia zmiana i 95% CI	Znamiennosc statystyczna w porównaniu do placebo (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; -0,2)	0,005
Średnia objętość moczu podczas jednej mikcji (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97,5% przedział ufności wg Bonferroniego

Po 12 tygodniach leczenia, 23,8% (121/507) pacjentów w grupie otrzymującej tolterodynę SR 4 mg i 15,7% (80/508) pacjentów w grupie placebo stwierdzili subiektywnie, że nie mieli żadnych problemów z pęcherzem lub odczuwali minimalne dolegliwości.

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 osób 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 QTc średnio o 5 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 QTc 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 ms czy o ponad 60 ms 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 osiągnięte jest podczas stosowania najwyższej dawki terapeutycznej produktu Tolterodine SR 4 mg w postaci kapsułek.

Dzieci i młodzież

Skuteczność stosowania u dzieci i młodzieży nie została ustalona. 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 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 w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych charakteryzuje się wolniejszym wchłanianiem tolterodyny niż tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. W rezultacie, maksymalne stężenia produktu w surowicy obserwowane są 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 wolnym metabolizmem (pozbawionych CYP2D6). Stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 4 dni po podaniu kapsułek.

Pokarm nie ma żadnego wpływu na biodostępność kapsułek.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tolterodyna podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Efekt pierwszego przejścia jest katalizowany przez CYP2D6, co prowadzi do powstawania 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-karboksylowego i N-dealkilowanych metabolitów kwasu 5-karboksylowego, 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 wspiera 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 (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 radioaktywności 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 odpowiadający mu dealkilowany metabolit stanowią odpowiednio 51% i 29% ilości produktu wydalanego w moczu. Farmakokinetyka w zakresie dawek leczniczych ma przebieg liniowy.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów 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 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.

U myszy, nie zaobserwowano wpływu tolterodyny na płodność ani na czynność układu rozrodczego. 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 hERG (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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna

Poliwinylowy octan
Powidon
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Sodu laurylosiarczan
Sodu dokuzynian
Magnezu stearynian
Hydroksypropylometyloceluloza

Skład kapsułki:
Indygokarmin (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Skład otoczki:
Etyloceluloza
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

Butelki HDPE: Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 200 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister

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

Opakowania z blistrami zawierające: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 80, 84, 90, 98, 100, 160, 200, 280 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelka HDPE

Pudełko tekturowe zawierające białą nieprzezroczystą butelkę z HDPE zawierającą odpowiednią liczbę kapsułek z nakrętką i ulotką.

Butelki zawierające: 30, 60, 100, 200 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

21077

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013.03.19

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018.03.19

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2020.11.02