

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ranolteril, 1 mg, tabletki powlekane
Ranolteril, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mg: każda tabletki powlekana zawiera 1 mg winianu tolterodyny, co odpowiada 0,68 mg tolterodyny.

2 mg: każda tabletki powlekana zawiera 2 mg winianu tolterodyny, co odpowiada 1,37 mg tolterodyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

1 mg: tabletki mają barwę białą do szarawobiałej, są okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane, z oznaczeniem „S16”, wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

2 mg: tabletki mają barwę białą do szarawobiałej, są okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane, z oznaczeniem „S042”, wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe nietrzymania moczu z powodu parć nagłych i (lub) częstomoczu u pacjentów z zespołem nadreaktywnego pęcherza moczowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku):

Zalecana dawka to 2 mg podawana dwa razy na dobę, z wyjątkiem pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (z $GFR \leq 30$ ml/min), u których zaleca się podawanie dawki wynoszącej 1 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych dawkę można zmniejszyć z 2 mg do 1 mg dwa razy na dobę. Wyniki leczenia należy ocenić ponownie po 2-3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

Dzieci:

Nie wykazano skuteczności stosowania produktu Ranolteril u dzieci (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Ranolteril u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- zatrzymaniem moczu
- niekontrolowaną jaskrą z wąskim kątem przesączenia
- *myasthenia gravis*
- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
- toksycznym rozszerzeniem okrężnicy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolterodynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów:

- ze znacznym utrudnieniem odpływu z pęcherza moczowego i związanym z tym ryzykiem zatrzymania moczu
- z zaburzeniami powodującymi utrudnienie pasażu treści pokarmowej, np. zwężeniem odźwiernika żołądka
- z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2)
- z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2)
- z neuropatią układu autonomicznego
- z przepukliną rozworu przełykowego
- z ryzykiem zmniejszenia motoryki przewodu pokarmowego.

Wykazano, że po podaniu wielokrotnym całkowite dawki dobowe tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wynoszące 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (większa niż dawka terapeutyczna) powodują wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 5.1).

Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jeszcze ustalone i będzie zależec od czynników ryzyka u poszczególnych pacjentów, jak i ich podatności. Tolterodynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym:

- wrodzonej i nabytej postaci wydłużenia odstępu QT
- zaburzeniami równowagi elektrolitowej, takimi jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia
- bradykardią
- istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami serca (takimi jak kardiomiopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca)
- jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, w tym leków przeciwartymicznych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Szczególnie dotyczy to silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 5.1). Należy unikać równoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zatrzymanie moczu

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

Informacja o substancjach pomocniczych

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę. Pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie lekarz poinformuje, iż lek zasadniczo ten uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się równoczesnego stosowania ogólnoustrojowego silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna i klatromycyna), środki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol i itraconazol) oraz inhibitorów proteazy, gdyż u osób ze słabym metabolizmem CYP2D6 dochodzi do zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy z następczym ryzykiem przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie innych leków o właściwościach przeciwmuskarynowych może powodować nasilenie działania leczniczego i działań niepożądanych tolterodyny. Podobnie, terapeutyczne działanie tolterodyny może być zmniejszone przez jednoczesne podawanie antagonistów cholinergicznym receptorów muskarynowych.

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

Jednoczesne stosowanie fluoksetyny (silnego inhibitora enzymu CYP2D6) nie prowadzi do klinicznie znaczących interakcji ponieważ tolterodyna i jej metabolit zależny od CYP2D6, 5-hydroksymetylotolterodyna mają równoważną siłę działania.

Badania interakcji między produktami leczniczymi nie wykazały interakcji z warfaryną ani złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol/lewonorgestrel).

Badanie kliniczne wykazało, że tolterodyna nie jest metabolicznym inhibitorem CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ani 1A2. Dlatego też nie przewiduje się zwiększonego stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez te izoenzymy w osoczu, podczas ich jednoczesnego podawania z tolterodyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolterodyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu Ranolteril podczas ciąży.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących przenikania tolterodyny do mleka ludzkiego. Należy unikać podawania tolterodyny u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Poniższa tabela przedstawia dane uzyskane w badaniach klinicznych z tolterodyną, a także po wprowadzeniu leku do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należała suchość w jamie ustnej, która występowała u 35% pacjentów leczonych tabletkami powlekanymi zawierającymi tolterodynę oraz u 10% pacjentów, którym podawano placebo. Bardzo często donoszono również o występowaniu bólu głowy, który pojawił się u 10,1% pacjentów leczonych

tabletkami powlekanyymi zawierającymi tolterodynę oraz u 7,4% pacjentów, którym podawano placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów (SOC) i kategorii częstości, zdefiniowanych zgodnie z następującą konwencją: 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 ($<1/10\ 000$) lub nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często ($\geq 1/10$) | Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) | Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) | Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Zapalenie oskrzeli | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Nadwrażliwość, (nieswoista) | Reakcje rzekomoanafilaktyczne |
| Zaburzenia psychiczne | | | Nerwowość | Splątanie, omamy, dezorientacja |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Zawroty głowy, senność, parestezja | Zaburzenia pamięci | |
| Zaburzenia oka | | Suchość oczu, nieprawidłowe widzenie, w tym nieprawidłowa akomodacja oka | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | | |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie serca | Tachykardia, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | Uderzenia gorąca |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Suchość w jamie ustnej | Niestrawność, zaparcia, ból brzucha, wzdęcia, wymioty, biegunka | Refluks żołądkowo-przełykowy | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Suchość skóry | | Obrzęk naczynioruchowy |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | Zaburzone oddawanie moczu, zatrzymanie moczu | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe | | |
| Badania diagnostyczne | | Zwiększenie masy ciała | | |

Po podaniu tolterodyny pacjentom wcześniej leczonym z powodu demencji inhibitorami cholinesterazy odnotowano przypadki postępującej demencji (np. splątanie, dezorientacja, omamy).

Dzieci:

W dwóch, prowadzonych przez ponad 12 tygodni, randomizowanych, kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach fazy III, z udziałem 710 dzieci, odsetek pacjentów z zakażeniem dróg moczowych, biegunką oraz nieprawidłowym zachowaniem był większy wśród chorych leczonych tolterodyną niż placebo (zakażenie dróg moczowych: tolterodyna 6,8%, placebo 3,6%; biegunka: tolterodyna 3,3%, placebo 0,9%, zmiany w zachowaniu: tolterodyna 1,6%, placebo 0,4%) (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. 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>

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka L-winianu tolterodyny zastosowana u ludzi, a podawana ochotnikom w pojedynczej dawce wynosiła 12,8 mg. Najbardziej ciężkimi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia akomodacji oka i trudności z oddawaniem moczu.

W przypadku przyjęcia większej dawki tolterodyny niż zalecana, należy zastosować płukanie żołądka oraz podać pacjentowi węgiel aktywowany.

Objawy należy leczyć według poniższych zaleceń:

- Ciężkie ośrodkowe działanie przeciwocholinergiczne (np. omamy, znaczne pobudzenie): stosować fizostygminę
- Drgawki i wyraźne pobudzenie: stosować benzodiazepiny
- Niewydolność oddechowa: stosować sztuczną wentylację
- Tachykardia: stosować beta-adrenolityki
- Zatrzymaniem moczu: cewnikować pęcherz moczowy

- Rozszerzenie źrenic: zastosować pilokarpinę w postaci kropli do oczu i (lub) umieścić pacjenta w zaciemnionym pomieszczeniu

Wydłużenie odstępu QT obserwowano po czterodniowym podawaniu całkowitej dawki dobowej tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu wynoszącej 8 mg (dawka dwukrotnie większa od zalecanej dawki dobowej leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu; odpowiada ona trzykrotnej największej ekspozycji kapsułki w przypadku stosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu). W przypadku przyjęcia większej dawki tolterodyny niż zalecana, należy zastosować standardowe postępowanie w przypadkach wydłużenia odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwskurczowe działające na układ moczowy, kod ATC: G04B D07

Mechanizm działania

Tolterodyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora muskarynowego, o większym wybiórczym działaniu na pęcherz moczowy niż na ślinianki w warunkach *in vivo*.

Działanie farmakodynamiczne

Profil farmakologiczny jednego z metabolitów tolterodyny (pochodnej 5-hydroksymetylowej) jest zbliżony do związku macierzystego. U osób intensywnie metabolizujących pochodna ta jest w dużym stopniu odpowiedzialna za działanie terapeutyczne (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ciągu 4 tygodni można spodziewać się wyników leczenia.

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

| Zmienna | Badania 4-tygodniowe | | | Badania 12-tygodniowe | | |
|---|--|----------------------|--|--|----------------------|--|
| | Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę n | Placebo n | Znaczenie statystyczne w stosunku do placebo | Tolterodyna 2 mg dwa razy na dobę n | Placebo n | Znaczenie statystyczne w stosunku do placebo |
| Częstość oddawania moczu w ciągu 24 godzin | -1,6 (-14%) n=392 | -0,9 (-8%) n=189 | * | -2,3 (-20%) n=354 | -1,4 (-12%) n=176 | ** |
| Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin | -1,3 (-38%) n=288 | -1,0 (-26%) n=151 | NS | -1,6 (-47%) n=299 | -1,1 (-32%) n=145 | * |
| Średnia objętość oddanego moczu w czasie jednej mikcji (ml) | +25 (+17%) n=385 | +12 (+8%) n=185 | *** | +35 (+22%) n=354 | +10 (+6%) n=176 | *** |
| Liczba | 16% | 7% | ** | 19% | 15% | NS |

| | | | | | | |
|--|-------|-------|--|-------|-------|--|
| pacjentów bez lub z minimalnymi dolegliwościami ze strony pęcherza moczowego po leczeniu (%) | n=394 | n=190 | | n=356 | n=177 | |
|--|-------|-------|--|-------|-------|--|

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

Wyniki leczenia tolterodyną były oceniane u pacjentów, którzy byli badani metodą urodynamiczną przy rozpoczęciu badania i, w zależności od wyniku, byli przydzielani do grupy urodynamicznie dodatniej (postać ruchowa parć naglających) lub urodynamicznie ujemnej (postać czuciowa parć naglających). W obrębie każdej grupy pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej tolterodynę lub grupy otrzymującej placebo. Badanie nie dostarczyło przekonujących dowodów na to, że tolterodyna ma przewagę nad placebo u pacjentów z postacią czuciową naglącego parcia na mocz.

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

Działanie tolterodiny na wydłużenie odstępu QT dodatkowo badano u 48 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 55 lat. Ochotnikom podawano tolterodynę w postaci tabletek 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 jednej godzinie) wykazały wydłużenie odstępu QT średnio o 5 i 11,8 ms, dla dawek tolterodiny wynoszących, odpowiednio w przypadku dawek tolterodiny 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę oraz 19,3 ms w przypadku moksyflokscyny (400 mg), którą zastosowano jako aktywny, wewnętrzny czynnik kontrolujący. Model farmakokinetyczny i (lub) farmakodynamiczny pozwolił na oszacowanie, że wydłużenie odstępu QTc u pacjentów wolno metabolizujących (pozbawionych CYP2D6) leczonych tolterodyną w dawce 2 mg dwa razy na dobę jest porównywalne do obserwowanego u pacjentów szybko metabolizujących, którym podawano dawki wynoszące 4 mg dwa razy na dobę. Przy zastosowaniu obu dawek, u żadnego z uczestników badania, niezależnie od ich profilu metabolicznego, nie doszło do wydłużenia odstępu QTcF powyżej 500 ms lub jego wydłużenia o ponad 60 ms względem wartości wyjściowej. Dawka 4 mg dwa razy na dobę odpowiada trzykrotnej największej ekspozycji (C_{max}) uzyskanej po podaniu największej dawki terapeutycznej tolterodiny w postaci kapsułek o powolnym uwalnianiu.

Dzieci

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne charakterystyczne dla tej postaci farmaceutycznej:

Tolterodyna wchłania się szybko. Zarówno tolterodyna, jak jej metabolit 5 - hydroksymetylowy osiąga maksymalne stężenie w surowicy po 1-3 godzinach od podania dawki. Okres półtrwania tolterodiny

po podaniu w postaci tabletki wynosi od 2 do 3 godzin u osób intensywnie metabolizujących i około 10 godzin u słabo metabolizujących (pozbawionych CYP2D6). Stężenie w stanie stacjonarym uzyskuje się w ciągu dwóch dni od rozpoczęcia podawania leku. Pokarm nie wywiera wpływu na dostępność niezwiązanej tolterodyny oraz jej aktywnego metabolitu 5- hydroksymetylowego u osób intensywnie metabolizujących, pomimo tego, że stężenie tolterodyny zwiększa się, gdy zażywa się ją z posiłkiem. Podobnie, nie należy także oczekiwać klinicznie istotnych zmian u osób słabo metabolizujących tolterodynę.

Wchłanianie:

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

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

Dystrybucja:

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

Eliminacja:

Tolterodyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę po podaniu doustnym. W głównym szlaku metabolicznym pośredniczy polimorficzny enzym CYP2D6, a w wyniku powstaje metabolit 5-hydroksymetylowy. W wyniku dalszego metabolizmu powstaje kwas 5-karboksylowy i N-dealkilowane metabolity kwasu 5-karboksylowego, które stanowią, odpowiednio 51% i 29% metabolitów wykrywanych w moczu. Pewna podgrupa populacji (około 7%) nie ma aktywności CYP2D6. Stwierdzono, że szlakiem metabolicznym u tych osób (słabo metabolizujących) jest dealkilacja z udziałem izoenzymu CYP3A4 do tolterodyny N-dealkilowanej, która nie wykazuje działania klinicznego. Pozostałą część populacji określa się jako osoby intensywnie metabolizujące. Całkowity klirens tolterodyny u osób intensywnie metabolizujących wynosi około 30 l/h. U osób słabo metabolizujących zmniejszony klirens prowadzi do znacznie większych stężeń tolterodyny w surowicy (około 7-krotnie), jak również obserwuje się nieistotne stężenia metabolitu 5-hydroksymetylowego.

Metabolit 5-hydroksymetylowy wykazuje aktywność farmakologiczną i ma takie samo działanie jak tolterodyna. Ze względu na różnice w profilu wiązania się z białkami pomiędzy tolterodyną a jej metabolitem 5-hydroksymetylowym, ekspozycja (AUC) na niezwiązaną tolterodynę u osób słabo metabolizujących jest zbliżona do skojarzonej ekspozycji na niezwiązaną tolterodynę i metabolit 5-hydroksymetylowy u pacjentów z aktywnym enzymem CYP2D6, otrzymujących taką samą dawkę leku. Bezpieczeństwo, tolerancja i odpowiedź kliniczna są zbliżone, niezależnie od fenotypu.

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

Farmakokinetyka leku jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych.

Zaburzenia czynności wątroby:

Zaburzenia czynności wątroby: Wykazano, że ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i metabolit 5- hydroksymetylowy jest około 2-krotnie większa u pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek: Średnia ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i jej metabolit 5- hydroksymetylowy jest 2-krotnie większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens inuliny $GFR \leq 30$ ml/min). U tych pacjentów stężenie innych metabolitów w osoczu było wyraźnie zwiększone (do 12 razy). Znaczenie kliniczne zwiększonej ekspozycji na te metabolity jest nieznane. Brak danych dotyczących zaburzeń czynności nerek o charakterze łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci:

Działanie danej dawki substancji czynnej (w mg) jest podobne u młodzieży i pacjentów dorosłych. Średnia ekspozycja na daną dawkę (w mg) substancji czynnej, jest w przybliżeniu dwa razy większa u dzieci w wieku od 5 do 10 lat niż u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania wpływu na układ i czynności rozrodcze przeprowadzono na myszach i królikach.

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

U królików nie zaobserwowano powstawania wad wrodzonych, lecz badania były prowadzone przy stężeniu w osoczu (C_{max} lub AUC) 20 lub 3 razy większym niż u leczonych ludzi.

Tolterodyna, podobnie jak jej aktywne ludzkie metabolity wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) w psich włóknach Purkiniego (stężenie 14-75 razy większe od stężenia terapeutycznego) oraz blokują prąd K^+ w klonowanych ludzkich kanałach genu hERG (stężenie 0,5-26,1 razy większe od stężenia terapeutycznego). U psów po podaniu tolterodyny i jej metabolitów powstających u ludzi zaobserwowano wydłużenie odstępu QT (stężenie 3,1-61,0 razy większe od stężenia terapeutycznego). Znaczenie kliniczne tych wyników jest jeszcze nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 8000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań:

Dostępne są następujące wielkości opakowań tabletek powlekanych Ranolteril 1 mg i Ranolteril 2 mg:

Blistry zawierające:

- 14 tabletek (1 blister po 14 tabletek)
- 20 tabletek (2 blistry po 10 tabletek)
- 28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek)
- 30 tabletek (3 blistry po 10 lub 2 blistry po 15 tabletek)
- 56 tabletek (4 blistry po 14 tabletek)
- 60 tabletek (6 blistrów po 10 lub 4 blistry po 15 tabletek)
- 90 tabletek (9 blistrów po 10 lub 6 blistrów po 15 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16421, 16422

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

04.03.2010/04.05.2015

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

10.02.2022