

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolzurin, 2 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
Tolzurin, 4 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 2 mg tolterodyny winianu, co odpowiada 1,37 mg tolterodyny.

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka 2 mg o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 32,704 – 34,496 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka 4 mg o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 65,408 – 68,992 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda.

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe, twarde, koloru zielonego, o rozmiarze 1 zawierające dwie białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

Nieprzezroczyste kapsułki żelatynowe, twarde, koloru jasno niebieskiego, o rozmiarze 1 zawierające cztery białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe nietrzymania moczu z nagłym parciem i (lub) zwiększonej częstotliwości oddawania moczu oraz nagłych parć mogących wystąpić u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)*

Zalecana dawka wynosi 4 mg raz na dobę, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $GFR \leq 30$  ml/min), dla których zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4 i 5.2). W przypadku wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych dawka może zostać zmniejszona z 4 mg do 2 mg raz na dobę.

Wyniki leczenia należy poddać ocenie po 2-3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

*Dzieci i młodzież*

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Tolzurin u dzieci nie została wykazana (patrz punkt 5.1). W związku z tym stosowanie produktu leczniczego Tolzurin u dzieci nie jest wskazane.

### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów, u których występuje:

- zatrzymanie moczu;
- niewyrównana jaskra z wąskim kątem przesączania;
- miastenia rzekomoporaźna (*myasthenia gravis*);
- znana nadwrażliwość na tolterodynę lub substancje pomocnicze (patrz punkt 6);
- ciężkie wrzodziejące zapalenie okrężnicy;
- toksyczne rozszerzenie okrężnicy.

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

Należy zachować ostrożność stosując tolterodynę u pacjentów, u których występuje:

- istotna przeszkoda podpęcherzowa z ryzykiem zatrzymania moczu;
- choroby przebiegające z niedrożnością przewodu pokarmowego, np. zwężenie odźwiernika;
- niewydolność nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2);
- choroby wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2);
- neuropatia autonomiczna;
- przepuklina rozworu przełykowego;
- ryzyko wystąpienia osłabionej motoryki przewodu pokarmowego.

Wykazano, że wielokrotne dobowe dawki tolterodyny o natychmiastowym uwalnianiu wynoszące 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (dawka większa od terapeutycznej) wydłużają odstęp QT (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest jasne i zależy od indywidualnych czynników ryzyka i podatności pacjenta.

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

- wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odcinka QT;
- zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia;
- bradykardia;
- istotne, obecne wcześniej choroby serca (np. kardiomiopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, niemiernowosc rytmu, zastoinowa niewydolność serca);
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT, w tym leki przeciwaritmiczne z klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) i z klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Jest to szczególnie istotne w przypadku przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

#### Zatrzymanie moczu

Podobnie, jak w przypadku każdego leczenia objawów parć naglających i nietrzymania moczu, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć organiczne przyczyny występowania parcia i częstomoczu.

#### Substancje pomocnicze

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

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

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

Jednoczesne układowe leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak antybiotyki makrolidowe (erytromycyna i klarytromycyna), leki przeciwgrzybicze (ketokonazol i itrakonazol) i antyproteazy, nie jest zalecane ze względu na podwyższone stężenie tolterodyny w surowicy krwi u osób o obniżonej aktywności CYP2D i (wynikające stąd) ryzyko przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi o właściwościach przeciwmuskarynowych może powodować nasilenie działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Z drugiej strony działanie terapeutyczne tolterodyny może być osłabione przy jednoczesnym przyjmowaniu agonistów cholinergicznym receptorów muskarynowych.

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

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

Badania interakcji produktu leczniczego wykazały brak interakcji z warfaryną lub złożonymi, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol/lewonorgestrel).

Badanie kliniczne wykazało, że tolterodyna nie jest inhibitorem metabolicznym CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 lub 1A2. Dlatego też, nie należy spodziewać się zwiększonych stężeń w osoczu substancji czynnych metabolizowanych przez te enzymy przy jednoczesnym stosowaniu z tolterodyną.

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolterodyny przez kobiety w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Dlatego też, stosowanie tolterodyny w trakcie ciąży nie jest wskazane.

##### Karmienie piersią

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

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

Ponieważ ten produkt leczniczy może powodować zaburzenia akomodacji i wpływać na czas reakcji, zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze względu na właściwości farmakologiczne tolterodyny, może ona powodować łagodne lub umiarkowane objawy przeciwmuskarynowe, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność i suchość oczu.

Tabela 1 poniżej przedstawia dane uzyskane podczas badań klinicznych tolterodyny i po wprowadzeniu produktu na rynek. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była suchość w jamie ustnej, która wystąpiła u 23,4% pacjentów leczonych tolterodyną i u 7,7% pacjentów otrzymujących placebo.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane leków wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, zdefiniowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

**Tabela 1: Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Zapalenie zatok		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Bliżej nieokreślona nadwrażliwość	Reakcje anafilaktoidalne
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			Nerwowość	Splątanie, omamy, dezorientacja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Zawroty głowy, senność, ból głowy	Parestezje, zaburzenia pamięci	
<b>Zaburzenia oka</b>		Suchość oczu, zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia akomodacji)		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Zawroty głowy	
<b>Zaburzenia serca</b>			Palpitacje, niewydolność serca, arytmia	Tachykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				Zaczerwienienie skóry
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Suchość w jamie ustnej	Niestrawność, zaparcie, ból brzucha, wzdęcie, biegunka		Refluks żołądkowo-przełykowy, wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				Obrzęk naczynioruchowy, suchość skóry

<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Bezmocz	Zatrzymanie moczu	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Zmęczenie, obrzęki obwodowe	Ból w klatce piersiowej	

U pacjentów leczonych inhibitorami cholinesterazy z powodu demencji po rozpoczęciu leczenia tolterodyną odnotowano przypadki nasilenia objawów demencji (np. splątanie, dezorientacja, urojenia).

#### Dzieci i młodzież

W dwóch, randomizowanych badaniach klinicznych 3 fazy, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą, prowadzonych przez ponad 12 tygodni z udziałem 710 pacjentów pediatrycznych, odsetek pacjentów z zakażeniami układu moczowego, biegunkami i zaburzeniami zachowania był wyższy u pacjentów leczonych tolterodyną 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>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Największą dawką winianu tolterodiny podaną ochotnikom była dawka 12,8 mg podana jako dawka pojedyncza w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Najcięższymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia akomodacji oraz trudności w oddawaniu moczu.

W przypadku przedawkowania tolterodiny, należy zastosować płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. Objawy należy leczyć następująco:

- ciężkie, ośrodkowe działania przeciwocholinergiczne (np. halucynacje, silne pobudzenie): leczenie fizostyginą;
- drgawki i wyraźne pobudzenie: leczenie benzodiazepinami;
- niewydolność oddechowa: leczenie poprzez sztuczne oddychanie;
- tachykardia: leczenie beta-blokerami;
- zatrzymanie moczu: leczenie poprzez cewnikowanie;
- rozszerzenie źrenic: leczenie kroplami do oczu z pilokarpiną i (lub) umieszczenie pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Wydłużenie odstępu QT zaobserwowano w wyniku podawania tolterodiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w całkowitej dawce dobowej 8 mg (dwukrotność zalecanej dawki dobowej tolterodiny o natychmiastowym uwalnianiu oraz równoważność trzykrotnego maksymalnego stężenia po podaniu w postaci kapsułki o przedłużonym uwalnianiu) przez 4 dni. W przypadku przedawkowania tolterodiny należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące wskazane przy wydłużeniu odstępu QT.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe

Podgrupa farmakoterapeutyczna: Spazmolityki

Kod ATC: G04B D07

### Mechanizm działania

Tolterodyna jest kompetycyjnym, swoistym antagonistą receptorów muskarynowych, wykazującym bardziej selektywny wpływ *in vivo* na pęcherz moczowy niż na gruczoły ślinowe.

### Działanie farmakodynamiczne

Jeden z metabolitów tolterodyny (pochodna 5-hydroksymetylo) wykazuje profil farmakologiczny podobny do związku macierzystego. U pacjentów intensywnie metabolizujących metabolit ten ma znaczący udział w działaniu terapeutycznym (patrz punkt 5.2).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Efektu leczniczego można spodziewać się w ciągu 4 tygodni.

W badaniu klinicznym 3 fazy głównym punktem końcowym było zmniejszenie ilości epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia, a drugorzędowymi punktami końcowymi były zmniejszenie częstości mikcji w ciągu 24 godzin i zwiększenie objętości oddawanego moczu podczas mikcji. Parametry te przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Efekt leczniczy tolterodyny 4 mg przyjmowanej raz na dobę po 12 tygodniach, w porównaniu z placebo. Zmiana bezwzględna i względna procentowa w stosunku do wartości wyjściowych. Różnice w leczeniu tolterodyną i placebo: Średnia zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów oraz 95% przedział ufności.

	<b>Tolterodyna 4 mg raz na dobę (n=507)</b>	<b>Placebo (n=508)</b>	<b>Różnice w leczeniu w porównaniu z placebo: średnia zmiana i 95% przedział ufności</b>	<b>Istotność statystyczna w porównaniu z placebo (wartość p)</b>
Ilość epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Ilość mikcji w ciągu 24 godzin	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Średnia ilość moczu oddawanego podczas mikcji (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

\*)97,5% przedział ufności według Bonferroni

Po 12 tygodniach leczenia 23,8% (121/507) pacjentów w grupie leczonej tolterodyną 4 mg i 15,7% (80/508) w grupie placebo zgłosiło, że subiektywnie nie odczuwali żadnych lub odczuwali minimalne problemy z pęcherzem.

Działanie tolterodyny oceniano u pacjentów poddanych badaniu urodynamicznemu przed rozpoczęciem badania, a następnie przydzielonych w zależności od wyników do grupy urodynamicznie pozytywnej (postać ruchowa nagłego parcia na mocz) lub urodynamicznie

negatywnej (postać czuciowa nagłego parcia na moczu). W obrębie każdej grupy pacjenci zostali losowo podzieleni na otrzymujących tolterodynę lub placebo. Badanie nie dostarczyło przekonujących dowodów na to, że tolterodyna działała silniej niż placebo w przypadku parcia typu czuciowego.

Kliniczne oddziaływanie tolterodiny na odstęp QT oceniano w badaniu EKG przeprowadzonym u ponad 600 leczonych pacjentów, w tym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Zmiany odstępu QT nie różniły się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi placebo i tolterodynę.

Następnie badano wpływ tolterodiny na wydłużenie odstępu QT u 48 zdrowych ochotników, mężczyzn i kobiet, w wieku 18 – 55 lat. Pacjenci przyjmowali tolterodynę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę. Wyniki badań (korekcja według formuły Fridericia) w momencie osiągnięcia maksymalnego stężenia tolterodiny (po 1 godzinie) wykazały średnie wydłużenie odstępu QT o 5,0 i 11,8 ms po zastosowaniu tolterodiny w dawkach odpowiednio 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę oraz 19,3 ms po zastosowaniu moksyflokscyny (400 mg) stosowanej jako aktywna kontrola wewnętrzna. Na podstawie modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego ustalono, iż zwiększenie odstępu QT u osób wolno metabolizujących (brak CYP2D6) stosujących 2 mg tolterodiny dwa razy na dobę było porównywalne, do obserwowanego u osób intensywnie metabolizujących otrzymujących 4 mg dwa razy na dobę. Niezależnie od profilu metabolicznego u żadnego pacjenta przy obu dawkach tolterodiny nie stwierdzono wystąpienia bezwzględnej długości odstępu QTc (wg wzoru Fridericia) przekraczającej 500 ms ani zmiany tej długości przekraczającej 60 ms w stosunku do wartości wyjściowej, uznawanych jako wartości progowe wymagające szczególnej uwagi. Dawka 4 mg dwa razy na dobę odpowiada trzykrotnej wartości stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) uzyskiwanego po zastosowaniu najwyższej dawki terapeutycznej produktu leczniczego Tolzurin 4 mg w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

#### Dzieci i młodzież

Nie wykazano skuteczności leku u pacjentów pediatrycznych. Stosowanie tolterodiny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu oceniano w dwóch, randomizowanych, kontrolowanych placebo, trwających 12 tygodni badaniach klinicznych III fazy z podwójną ślepą próbą przeprowadzonych z udziałem pacjentów pediatrycznych. W badaniach wzięło udział 710 pacjentów pediatrycznych (486 przyjmujących tolterodynę i 224 przyjmujących placebo), w wieku 5-10 lat z częstomoczem i nietrzymaniem moczu z nagłym parciem. W żadnym z badań nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy obydwojema grupami pacjentów, dotyczących zmiany w całkowitej liczbie epizodów nietrzymania moczu na tydzień (patrz punkt 4.8).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Właściwości farmakokinetyczne specyficzne dla postaci leku

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, zawierające tolterodynę pozwalają na wolniejsze wchłanianie tolterodiny niż tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. W rezultacie maksymalne stężenia w surowicy osiągane są po 4 (2-6) godzinach po przyjęciu kapsułki. Pozorny okres półtrwania tolterodiny podanej w postaci kapsułek wynosi około 6 godzin u osób intensywnie metabolizujących i około 10 godzin u osób wolno metabolizujące (brak CYP2D6). Stężenia występujące w stanie równowagi osiągane są w ciągu 4 dni po przyjęciu kapsułek.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kapsułek.

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym tolterodyna podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, katalizowanemu przez CYP2D6, w wyniku czego powstaje 5-hydroksymetylowa pochodna, główny metabolit o równoważnym działaniu farmakologicznym.

Bezwzględna biodostępność tolterodiny wynosi 17% u osób intensywnie metabolizujących, czyli u większości pacjentów i 65% u osób wolno metabolizujących (brak CYP2D6).

#### Dystrybucja



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

### Eliminacja

Po podaniu doustnym tolterodyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. Główna droga metabolizmu, w której pośredniczy polimorficzny enzym CYP2D6 prowadzi do powstania metabolitu 5-hydroksymetylowego. Dalszy metabolizm prowadzi do powstania kwasu 5-karboksyowego i N-dealkilowanego kwasu 5-karboksyowego, które stanowią odpowiednio 51% i 29% metabolitów wykrywanych w moczu. Pewna grupa (ok. 7%) populacji pozbawiona jest aktywności CYP2D6. Dla tych osób (wolno metabolizujących) zidentyfikowaną drogą metabolizmu jest dealkilacja przy udziale CYP3A4 do N-dealkilowanej tolterodyny, która nie ma udziału w efekcie klinicznym. Pozostała część populacji określana jest jako intensywnie metabolizująca. Klirens całkowity tolterodyny u osób intensywnie metabolizujących wynosi około 30 l/godzinę. U osób wolno metabolizujących zmniejszony klirens skutkuje znacząco wyższymi stężeniami tolterodyny w surowicy (około 7-krotnie) a obserwowane stężenia metabolitu 5-hydroksymetylowego są nieznaczące.

Metabolit 5-hydroksymetylowy jest farmakologicznie czynny i równoważny z tolterodyną. Ze względu na różnice we właściwościach wiązania białek między tolterodyną i jej 5-hydroksymetylowym metabolitem, ekspozycja (AUC) niezwiązanej tolterodyny u osób wolno metabolizujących jest podobna do sumarycznej ekspozycji niezwiązanej tolterodyny i jej metabolitu 5-hydroksymetylowego u osób z zachowaną aktywnością 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% dawki wykrywane jest w postaci niezmienionej substancji czynnej, a około 4% jako metabolit 5-hydroksymetylowy. Metabolit karboksylowany i korespondujący z nim metabolit dealkilowany wykrywane są w moczu w odpowiednio 51% i 29%.

W terapeutycznym zakresie dawkowania farmakokinetyka ma charakter liniowy.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby obserwuje się około 2-krotnie wyższą ekspozycję na niezwiązaną tolterodynę i jej metabolit 5-hydroksymetylowy (patrz punkt 4.2 i 4.4).

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens inuliny  $GFR \leq 30$  ml/min) średnia ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i jej metabolit 5-hydroksymetylowy jest dwukrotnie wyższa. U tych pacjentów stężenie innych metabolitów w osoczu było znacząco (aż do 12-krotnie) zwiększone. Kliniczne znaczenie zwiększonej ekspozycji na te metabolity nie jest znane. Brak danych dotyczących łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

### Dzieci i młodzież

Ekspozycja na substancję czynną w przeliczeniu na mg dawki jest podobna u dorosłych i młodzieży. Średnia ekspozycja na substancję czynną w przeliczeniu na mg dawki jest około 2-krotnie większa u dzieci w wieku 5- 10 lat niż u dorosłych (patrz punkt 4.2 i 5.1).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności, genotoksyczności, rakotwórczości i farmakologii bezpieczeństwa nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań, poza działaniem farmakologicznym leku.

Przeprowadzono badania reprodukcyjne na myszach i królikach.

U myszy nie stwierdzono wpływu tolterodyny na płodność oraz funkcje rozrodcze. Tolterodyna powodowała śmierć zarodków i wady wrodzone przy ekspozycji w osoczu ( $C_{max}$  lub AUC) 20 lub 7-krotnie większej niż obserwowana u leczonych ludzi.

U królików nie zaobserwowano występowania wad wrodzonych, lecz badania były przeprowadzone przy stężeniu w osoczu ( $C_{max}$  lub AUC) 20- lub 3-krotnie większym niż oczekiwane u leczonych ludzi.

Tolterodyna a także jej aktywne metabolity występujące u ludzi wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) w układzie włókien Purkiniego u psów (14-75-krotność stężeń terapeutycznych) i blokują kanał potasowy kodowany przez gen hERG (human ether-a-go-go-related gene) (0,5-26,1-krotność stężeń terapeutycznych). U psów obserwowano wydłużenie odstępu QT po podaniu tolferodyny i jej metabolitów występujących u ludzi (3,1-61,0-krotność stężeń terapeutycznych). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

## **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 (E 132)
- Żółcień chinolinowa (tylko w 2 mg) (E 104)
- Tytanu dwutlenek (E 171)
- Żelatyna

Skład otoczki tabletki wewnętrznej:

- Etyloceluloza
- Trietylu cytrynian
- Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer, dyspersja 30%
- Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Butelka 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**

Pudełko tekturowe zawierające odpowiednią liczbę przezroczystych blistrów PVC/PE/PVDC pokryte folią aluminiową i ułotka.

Wielkości opakowań kapsułek 2 mg:

Opakowania blistrów zawierające 14, 28, 56, 84 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Wielkości opakowań kapsułek 4 mg:

Opakowania blistrów zawierające 7, 14, 28, 49, 56, 84, 98 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych.

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

Wielkości opakowań: 30, 100 i 200 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Recordati Polska sp. z o.o.  
al. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

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

**20686 – Tolzurin, 2 mg**

**20687 – Tolzurin, 4 mg**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.10.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.02.2018 r.

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

03.07.2023