

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Urimper, 2 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Urimper, 4 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 2 mg zawiera 32,70–34,50 mg laktozy jednowodnej.

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 2 mg jest kapsułką żelatynową twardą w rozmiarze 1, nieprzezroczysto zieloną-nieprzezroczysto zieloną, zawierającą dwie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 4 mg jest kapsułką żelatynową twardą w rozmiarze 1, nieprzezroczysto jasnoniebieską-nieprzezroczysto jasnoniebieską, zawierającą cztery białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Urimper jest wskazany w leczeniu objawowym nadreaktywnego pęcherza moczowego z objawami naglącego nietrzymania moczu i (lub) częstego i naglącego oddawania moczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka wynosi 4 mg jeden raz na dobę z wyłączeniem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($GFR \leq 30$ ml/min), u których zalecana dawka wynosi 2 mg jeden 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 jeden raz na dobę.

Efekt leczenia należy ocenić po 2–3 miesiącach (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tolterodyny u dzieci, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tolterodyny nie zostały określone w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku i muszą być połykane 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
- jaskrą z wąskim kątem przesączania
- *myasthenia gravis*
- ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
- toksycznym rozszerzeniem okrężnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów:

- ze znaczną przeszkodą podpęcherzową i ryzykiem zatrzymania moczu
- z zaburzeniami powodującymi zmniejszenie drożności przewodu pokarmowego, np. zwężenie odźwiernika
- z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2)
- z chorobami wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2)
- z neuropatią układu wegetatywnego
- z przepukliną rozworu przełykowego
- z ryzykiem zmniejszonej motoryki przewodu pokarmowego.

Wielokrotne doustne przyjmowanie zalecanej dawki dobowej tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (dawka supratherapeutyczna) prowadzi do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest jasne i zależy od indywidualnych czynników ryzyka i wrażliwości występujących u pacjenta.

Należy zachować ostrożność, stosując tolterodynę u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym z:

- wrodzonym lub nabytym udokumentowanym wydłużeniem odstępu QT
- zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak: hipokaliemią, hipomagnezemią i hipokalcemią
- bradykardią
- istniejącą ciężką chorobą serca (tj. kardiomiopatią, niedokrwieniem mięśnia sercowego, arytmia, zastoinową niewydolnością serca)
- jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, w tym przeciwaritmicznych produktów leczniczych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) i klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Ma to szczególne znaczenie podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 5.1).

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

Podobnie jak w przypadku każdego leczenia objawów nagłego parcia na mocz i nietrzymania moczu z

powodu parć nagłych, przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć przyczyny organiczne parcia na mocz i nietrzymania moczu.

Substancje pomocnicze

Laktoza

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego układowego stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, takich jak antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna i klarytromycyna), przeciwgrzybicze produkty lecznicze (np. ketokonazol i itraconazol) oraz inhibitory proteazy z powodu zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy krwi u pacjentów ze słabym metabolizmem zachodzącym z udziałem cytochromu CYP2D6 oraz wynikającego z tego ryzyka przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o silnych właściwościach przeciwmuskarynowych może spowodować silniejsze działanie lecznicze oraz działania niepożądane. Przeciwnie do tego, działanie lecznicze tolterodyny może zostać osłabione przez jednoczesne stosowanie agonistów muskarynowego receptora cholinergicznego. Zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego spowodowane przez przeciwmuskarynowe produkty lecznicze może wpływać na wchłanianie innych leków.

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

Jednoczesne leczenie fluoksetyną (silny inhibitor cytochromu CYP2D6) nie prowadzi do klinicznie istotnych interakcji, ponieważ tolterodyna i jej zależny od CYP2D6 metabolit, 5-hydroksymetylotolterodyna mają równoważną siłę działania.

W badaniu nad interakcją produktów leczniczych nie wykazano interakcji z warfaryną oraz złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol/lewonorgestrel).

Badanie kliniczne wykazało, że tolterodyna nie jest metabolicznym inhibitorem izoenzymów cytochromów CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 lub 1A2. Dlatego też nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez te izoenzymy i stosowanych jednocześnie z tolterodyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolterodyny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu leczniczego na układ rozrodczy (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tolterodyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt może powodować zaburzenia akomodacji i wpływać na czas reakcji, zaburzając w ten sposób zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne tolterodyny, może ona powodować łagodne do umiarkowanego działanie przeciwmuskarynowe, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność oraz zmniejszone wydzielanie łez.

Poniższa tabela zawiera dane uzyskane w badaniach klinicznych z tolterodyną oraz zebrane po wprowadzeniu tolterodyny do sprzedaży. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była suchość w jamie ustnej, która występowała u 23,4% pacjentów leczonych tolterodyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu i u 7,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie zatok		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość nieswoista	Reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość	Splątanie, omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, senność, ból głowy	Parestezje, zaburzenia pamięci	
Zaburzenia oka		Suchość oczu, zaburzenia widzenia (w tym nieprawidłowa akomodacja)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca			Palpitacje, niewydolność serca, arytmia	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe				Zaczerwienienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Niestrawność, zaparcie, ból brzucha, wzdęcia, biegunka		Refluks żołądkowo-jelitowy, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Obrzęk naczynioruchowy, suchość skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Trudności w oddawaniu moczu	Zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęk obwodowy	Ból w klatce piersiowej	

Zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów otępienia (np. splątanie, dezorientacja, urojenie) po rozpoczęciu leczenia tolterodyną u pacjentów przyjmujących inhibitory cholinesterazy w leczeniu demencji.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, z podwójnie ślełą próbą, III fazy, prowadzonych przez ponad 12 tygodni, w których uczestniczyło 710 pacjentów pediatrycznych, liczba pacjentów z zakażeniami układu moczowego, biegunką i zmianami w zachowaniu była większa wśród pacjentów leczonych tolterodyną w porównaniu do otrzymujących placebo (zakażenia układu moczowego: 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, e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka pojedyncza winianu tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podana ochotnikom wynosiła 12,8 mg. Najcięższymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia akomodacji oraz oddawania moczu.

W przypadku przedawkowania tolterodyny należy stosować płukanie żołądka z podawaniem węgla aktywowanego. Leczenie objawowe jest następujące:

- ciężkie ośrodkowe działanie przeciwocholinergiczne (np. omamy, znaczne pobudzenie) - leczenie fizostygmą
- drgawki lub utrzymujące się pobudzenie - leczenie benzodiazepinami
- niewydolność oddechowa - leczenie przy zastosowaniu oddechu kontrolowanego
- tachykardia - leczenie beta-adrenolitykami
- zatrzymanie moczu - cewnikowanie pęcherza moczowego
- rozszerzenie źrenic - leczenie kroplami z pilokarpiną do oczu i (lub) umieszczenie pacjenta w ciemnym pomieszczeniu.

Wydłużenie odstępu QT obserwowano po stosowaniu przez 4 dni tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce dobowej 8 mg (dwukrotność zalecanej dawki dobowej w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, odpowiadająca trzykrotnej największej ekspozycji w przypadku stosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu). W przypadku przedawkowania tolterodyny, należy wdrożyć standardowe działania w leczeniu wydłużonego odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące czynność skurczową dróg moczowych,
kod ATC: G 04 BD 07

Mechanizm działania

Tolterodyna jest *in vivo* antagonistą kompetycyjnym receptorów muskarynowych o większym wybiórczym działaniu na pęcherz moczowy niż na ślinianki. Jeden z metabolitów tolterodyny (pochodna 5-hydroksymetylowa) wykazuje profil farmakologiczny zbliżony do związku macierzystego. Metabolit ten ma znaczący udział w działaniu leczniczym u pacjentów z nasilonym metabolizmem leku (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Efektów leczenia można się spodziewać w ciągu 4 tygodni.

W badaniu III fazy, pierwszorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia, drugorzędowym punktem końcowym było zmniejszenie oddawania moczu w ciągu 24 godzin i zwiększenie średniej objętości wydalanego moczu w przeliczeniu na jedną mikcję. Parametry te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Efekt leczenia tolterodyną w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4 mg raz na dobę po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo; bezwzględne zmiany średnich oraz zmiany procentowe w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Metodą najmniejszych kwadratów oceniono zmianę średniej oraz 95% przedział ufności.

	Tolterodyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 4 mg raz na dobę (n=507)	Placebo (n=508)	Różnica w leczeniu w stosunku do placebo: zmiana średniej i 95% CI	Istotność statystyczna względem 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; -0,2)	0,005
Średnia objętość moczu w czasie mikcji (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97,5% przedział ufności według Bonferroniego.

Po 12 tygodniach leczenia odnotowano, że 23,8% (121/507) pacjentów w grupie tolterodyny 4 mg, w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 15,7% (80/508) pacjentów w grupie placebo subiektywnie nie miało żadnych lub minimalne zaburzenia pęcherza.

Wyniki leczenia tolterodyną były oceniane u pacjentów, których poddano ocenie urodynamicznej przy rozpoczęciu badania i, w zależności od wyniku, byli przydzielani do grupy urodynamicznie dodatniej

(postać ruchowa parć naglących) lub urodynamicznie ujemnej (postać czuciowa parć naglących). W każdej grupie pacjenci byli przydzielani losowo do grupy otrzymującej tolterodynę lub do 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.

Kliniczny wpływ tolterodyny na odstęp QT oceniano w różnych badaniach klinicznych. Dane uzyskane w badaniach klinicznych opierają się na elektrokardiogramach uzyskanych od ponad 600 leczonych pacjentów, wśród nich pacjentów w podeszłym wieku oraz z już istniejącymi chorobami układu krążenia. Zmiany odstępu QT nie różniły się w znaczący sposób pomiędzy grupą leczoną oraz otrzymującą placebo.

Wpływ tolterodyny na wydłużenie odstępu QT był dodatkowo badany u 48 zdrowych ochotników, mężczyzn i kobiet w wieku od 18 do 55 lat. Ochotnicy otrzymywali tolterodynę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 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 5,0 i 11,8 ms odpowiednio w przypadku dawek tolterodyny 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę oraz 19,3 ms w przypadku moksyflokscyny (400 mg), której użyto jako aktywnej kontroli. Na modelu farmakokinetycznym/farmakodynamicznym wykazano, że wydłużenie odstępu QTc jest podobne u osób słabo metabolizujących (pozbawionych CYP2D6) otrzymujących tolterodynę w dawce 2 mg dwa razy na dobę, do występującego u osób intensywnie metabolizujących, które otrzymują tolterodynę w dawce 4 mg dwa razy na dobę. Przy zastosowaniu obu dawek, u żadnego z uczestników badania, bez względu na jego profil metaboliczny, nie doszło do wydłużenia odstępu QTcF powyżej 500 ms lub jego wydłużenia o ponad 60 ms względem wartości wyjściowej. Stężenie maksymalne (C_{max}), osiągnięte podczas podawania 2 razy na dobę dawki 4 mg, było trzy razy większe niż podczas stosowania najwyższej terapeutycznej dawki tolterodyny 4 mg w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano skuteczności u pacjentów pediatrycznych. Przeprowadzono dwa badania pediatryczne, z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, z podwójnie ślepą próbą, trwające 12 tygodni, III fazy, w których podawano tolterodynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. W badaniu uczestniczyło łącznie 710 pacjentów pediatrycznych (486 otrzymywało tolterodynę i 224 placebo) w wieku od 5 do 10 lat, z częstym oddawaniem moczu oraz z nietrzymaniem moczu. Nie stwierdzono znaczącej różnicy pomiędzy dwoma grupami pacjentów w odniesieniu do zmiany względem wartości wyjściowej ogólnej liczby przypadków nietrzymania moczu występujących w tygodniu (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne swoiste dla tej postaci farmaceutycznej

Tolterodyna w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych wykazuje wolniejsze wchłanianie niż tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. W związku z tym maksymalne stężenia w surowicy są obserwowane po 4 (2–6) godzinach po podaniu kapsułek. Okres półtrwania dla tolterodyny podawanej w postaci kapsułki wynosi około 6 godzin u pacjentów z nasilonym metabolizmem oraz około 10 godzin u pacjentów ze słabym metabolizmem leku (z niedoborem cytochromu CYP2D6). Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest w ciągu 4 dni po podaniu produktu leczniczego w postaci kapsułek.

Pokarm nie wpływa na biodostępność kapsułek.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tolterodyna jest metabolizowana przez układ cytochromu CYP2D6 w trakcie metabolizmu „pierwszego przejścia” w wątrobie, co prowadzi do powstania pochodnej 5-hydroksymetylowej, głównego metabolitu o równoważnej sile działania farmakologicznego. Bezwzględna dostępność biologiczna tolterodyny wynosi 17% u pacjentów z nasilonym metabolizmem tj. u większości pacjentów oraz 65% u pacjentów ze słabym metabolizmem leku (z niedoborem cytochromu CYP2D6).

Dystrybucja

Tolterodyna i jej 5-hydroksymetylowy metabolit wiążą się głównie z orozomukoidem. Frakcja niezwiązana tolterodyny stanowi 3,7% a jej metabolitu 36%. Objętość dystrybucji tolterodyny wynosi 113 l.

Biotransformacja

Tolterodyna po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Główny szlak metaboliczny jest uzależniony od enzymu polimorficznego CYP2D6 i prowadzi do powstawania metabolitu, jakim jest pochodna 5-hydroksymetylowa. Dalszy metabolizm prowadzi do utworzenia kwasu 5-karboksylowego i N-dealkilowanych pochodnych kwasu 5-karboksylowego, które stanowią odpowiednio 51% i 29% metabolitów wykrywanych w moczu. Pewna podgrupa populacji (około 7%) pozbawiona jest aktywności CYP2D6. Zidentyfikowanym szlakiem metabolizmu u tych osób (słabo metabolizujących) jest dealkilacja przez 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/godz. U osób słabo metabolizujących obniżony klirens prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy (około 7-krotnego), przy nieznacznym stężeniu pochodnej 5-hydroksymetylowej. Pochodna 5-hydroksymetylowa jest czynna farmakologicznie i równa tolterodynie pod względem siły działania. Z uwagi na różnice w profilu wiązania z białkami osocza pomiędzy tolterodyną, a jej pochodną 5-hydroksymetylową, ekspozycja (AUC) na niezwiązaną tolterodynę u osób słabo metabolizujących jest zbliżona do łącznej ekspozycji na niezwiązaną tolterodynę i pochodną 5-hydroksymetylową u pacjentów z aktywnym enzymem cytochromu CYP2D6, otrzymujących taką samą dawkę leku. Bezpieczeństwo, tolerancja i odpowiedź kliniczna są podobne, niezależnie od fenotypu.

Eliminacja

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 leku, a około 4% w postaci pochodnej 5-hydroksymetylowej. Metabolit karboksylowany i odpowiadający mu metabolit dealkilowany stanowią odpowiednio około 51% i 29% ilości leku wydalanej z moczem. Farmakokinetyka tolterodyny w zakresie dawek terapeutycznych ma przebieg liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stwierdzono, że u pacjentów z marskością wątroby występuje w przybliżeniu dwukrotnie większa ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę lub metabolit 5-hydroksymetylowy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens inuliny GFR ≤ 30 ml/min), średnia ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i jej 5-hydroksymetylowy metabolit jest dwukrotnie większa. Stężenia innych metabolitów w osoczu były u tych pacjentów znacznie podwyższone (nawet 12-krotnie). Znaczenie kliniczne zwiększonej ekspozycji na lek nie jest znane. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniem czynności nerek niewielkiego lub umiarkowanego stopnia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na substancję czynną na mg dawki jest zbliżona u dorosłych i młodzieży. Średnia ekspozycja na substancję czynną na mg dawki jest około dwukrotnie większa u dzieci w wieku od 5 do 10 lat w porównaniu do dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach farmakologicznych nie stwierdzono występowania klinicznie istotnego działania toksycznego, genotoksycznego, rakotwórczego oraz dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leku, z

wyjątkiem związanego z działaniem farmakologicznym leku.

Badania wpływu na czynności rozrodcze przeprowadzono na myszach i królikach.

Tolterodyna nie wykazywała żadnego wpływu na płodność i czynności rozrodcze u myszy. Tolterodyna powodowała śmiertelność i wady rozwojowe zarodków przy ekspozycji na lek w osoczu ($C_{\max}$ oraz AUC) odpowiednio 20-krotnie i 7-krotnie wyższej niż u leczonych pacjentów.

Nie obserwowano występowania wad rozwojowych u królików pomimo faktu, że badania były prowadzone przy stężeniach leku w osoczu krwi ($C_{\max}$ oraz AUC) 20-krotnie i 3-krotnie wyższych od spodziewanych u leczonych pacjentów.

Tolterodyna, jak również jej metabolity aktywne u człowieka wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) we włóknach Purkiniego u psów (w stężeniu 14-75-krotnie przekraczającym poziom terapeutyczny) oraz blokują prąd K^+ w klonowanych ludzkich kanałach „ether-a-go-go-related genes (hERG)” (w stężeniu 0,5-26,1-krotnie przekraczającym poziom terapeutyczny). U psów po podaniu tolterodyny i jej metabolitów powstających u ludzi zaobserwowano wydłużenie odstępu QT (w stężeniu 3,1-61,0-krotnie przekraczającym poziom terapeutyczny). Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Poliwinyłowy octan
Powidon
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Hydroksypropylometyloceluloza
Sodu dokuzynian
Magnezu stearynian

Skład kapsułki:

- Indygokarmin (E132)
- Żółcień chinolinowa (E104) (tylko dla 2 mg)
- 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.

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

Tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z przezroczystej folii PVC/PE/PVDC Aluminium oraz ulotkę.

Tekturowe pudełko zawierające białą, nieprzezroczystą butelkę z HDPE z zakrętką, zawierającą odpowiednią liczbę kapsułek o przedłużonym uwalnianiu oraz ulotkę.

Wielkości opakowań dla kapsułek 2 mg:

Opakowania blistrowe zawierają: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. Butelki zawierają: 30, 100, 200 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

Wielkości opakowań dla kapsułek 4 mg:

Opakowania blistrowe zawierają: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 98, 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. Butelki zawierają: 30, 100, 200 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt nad Menem
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg: 20526

4 mg: 20527

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.08.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO