

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda 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 maksymalnie 57,74 mg sacharozy.
Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda 4 mg zawiera maksymalnie 109,48 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda

2 mg: Kapsułka o rozmiarze „4” z niebiesko-zielonym wieczkiem i niebiesko-zielonym korpusem, zawierająca peletki o przedłużonym uwalnianiu barwy białawej do lekko żółtej, z nadrukowanym białym tuszem napisem „L 32” na wieczku i „2” na korpusie.

4 mg: Kapsułka o rozmiarze „3” z niebieskim wieczkiem i niebieskim korpusem, zawierająca peletki o przedłużonym uwalnianiu barwy białawej do lekko żółtej, z nadrukowanym białym tuszem napisem „L 33” na wieczku i „4” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i (lub) zwiększonej częstotliwości oddawania moczu oraz naglących parć jakie mogą występować 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.

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

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

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów, u których występuje:

- zatrzymanie moczu,
- niewyrównana jaskra z wąskim kątem przesączania,
- miastenia rzekomoporażna,
- ciężkie wrzodziejące zapalenie okrężnicy,
- toksyczne rozdęcie okrężnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- istotna przeszkoda podstępcherzowa 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 dawki dobowe tolterodyny o natychmiastowym uwalnianiu wynoszące 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (dawka większa od terapeutycznej) wydłużają odstęp QTc (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 hipokalemia, hipomagnezemia i hipokalcemia,
- bradykardia,
- istotne, obecne wcześniej choroby serca (np. kardiomiopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, niemiernowiczność 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. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

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

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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 (np. ketokonazol i itraconazol) i antyproteazy, nie jest zalecane ze względu na podwyższone stężenie tolterodyny w surowicy krwi u osób o obniżonej aktywności CYP2D6 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 cisaprid.

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 leku wykazały brak interakcji z warfaryną lub złożonymi, doustnymi lekami 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 produktów leczniczych 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 matki. 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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie zatok		
Zaburzenia układu immunologicznego			Blżej nieokreślona nadwrażliwość	Reakcje anafilaktoidalne
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 zaburzenia akomodacji)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia serca			Palpitacje, niewydolność serca, arytmia	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe				Zaczerwienienie skóry
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Niestrawność, zaparcie, ból brzucha, wzdęcie, biegunka		Refluks żołądkowo-przłykowy, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Obrzęk naczynioruchowy, suchość skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bezmocz	Zatrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęki obwodowe	Ból w klatce piersiowej	

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

Dzieci i młodzież

W dwóch, randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślełą próbą, prowadzonych przez ponad 12 tygodni z udziałem 710 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, odsetek pacjentów z zakażeniami układu moczowego, biegunkami i zaburzeniami zachowania był wyższy u pacjentów leczonych tolerodyną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (zakażenia układu moczowego: tolerodyna 6,8%, placebo 3,6%; biegunka: tolerodyna 3,3%, placebo 0,9%; zaburzenia zachowania: tolerodyna 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 podejrzone 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: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Największą dawką winianu tolterodyny 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 tolterodyny należy zastosować płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. Objawy należy leczyć następująco:

- ciężkie, ośrodkowe działania przeciwcholinergiczne (np. halucynacje, silne pobudzenie): leczenie fizostygmianą,
- 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 tolterodyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w całkowitej dawce dobowej 8 mg (dwukrotność zalecanej dawki dobowej tolterodyny o natychmiastowym uwalnianiu oraz równoważność trzykrotnego maksymalnego stężenia po podaniu w postaci kapsułki o przedłużonym uwalnianiu) przez 4 dni. W przypadku przedawkowania tolterodyny należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące wskazane przy wydłużeniu odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące czynność skurczową dróg moczowych
kod ATC: G04B D07

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

Efektu leczenia można spodziewać się w ciągu 4 tygodni.

W badaniu klinicznym III 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 leczenia tolterodyną w dawce 4 mg przyjmowanej raz na dobę po 12 tygodniach w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmiany średnich i zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych. Różnice w leczeniu tolterodyną i placebo: Metodą najmniejszych kwadratów oceniono zmianę średniej i 95% przedział ufności.

	Tolterodyna 4 mg raz na dobę (n=507)	Placebo (n=508)	Różnice w leczeniu w porównaniu z placebo: zmiana średniej i 95% przedział ufności	Istotność statystyczna w porównaniu z placebo (wartość p)
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 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 mocz). 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 tolterodyny 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 tolterodyny 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 tolterodyny (po 1 godzinie) wykazały średnie wydłużenie odstępu QT o 5,0 i 11,8 msek po zastosowaniu tolterodyny w dawkach odpowiednio 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę oraz 19,3 msek po zastosowaniu moksyflokscyny (400 mg) stosowanej jako aktywna kontrola wewnętrzna. Na podstawie modelu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego ustalono, iż zwiększenie odstępu QTc u osób wolno metabolizujących (brak CYP2D6) stosujących 2 mg tolterodyny dwa razy na dobę było porównywalne, do obserwowanego u osób intensywnie metabolizujących otrzymujących 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 msek lub jego wydłużenia o ponad 60 msek 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.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano skuteczności leku u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży. Stosowanie tolterodyny 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 należących do populacji dzieci i młodzieży. W

badaniach wzięło udział 710 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (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 obydwoema 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

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 tolterodiny 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 osiągnany jest w ciągu 4 dni po podaniu produktu leczniczego w postaci 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 orozomukoidem (Alfa-1-kwaśna glikoproteina). Frakcje niezwiązane wynoszą odpowiednio 3,7% i 36%. Objętość dystrybucji tolterodiny 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-karboksyłowego i N-dealkilowanego kwasu 5-karboksyłowego, które stanowią odpowiednio 51% i 29% metabolitów wykrywanych w moczu. Pewna podgrupa (około 7%) populacji pozbawiona jest aktywności CYP2D6. Dla tych osób (wolno metabolizujących) zidentyfikowaną drogą metabolizmu jest dealkilacja przy udziale CYP3A4 do N-delakilowanej tolterodiny, która nie ma udziału w efekcie klinicznym. Pozostała część populacji określana jest jako intensywnie metabolizujący. Klirens całkowity tolterodiny u osób intensywnie metabolizujących wynosi około 30 l/godzinę. U osób wolno metabolizujących zmniejszony klirens skutkuje znacząco wyższymi stężeniami tolterodiny w surowicy (około 7-krotnie) a obserwowane stężenia metabolitu 5-hydroksymetylowego są nieznaczne.

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 tolterodiny u osób wolno metabolizujących jest podobna do sumarycznej ekspozycji niezwiązanej tolterodiny 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]-tolterodiny 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%.

Farmakokinetyka tolterodiny w zakresie dawek terapeutycznych ma przebieg liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnia ekspozycja na niezwiązaną tolterodynę i jej metabolit 5-hydroksymetylowy jest dwukrotnie wyższa (klirens inuliny $GFR \leq 30$ ml/min). 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 ugrupowanie farmakologicznie czynne w przeliczeniu na mg dawki jest podobna u dorosłych i młodzieży. Średnia ekspozycja na ugrupowanie farmakologicznie czynne 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 substancji czynnej.

Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzono na myszach i królikach.

U myszy nie stwierdzono wpływu tolterodiny 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, ale badania prowadzone były przy ekspozycji 20- lub 3-krotnie (C_{max} lub AUC) większej niż oczekiwana u ludzi poddawanych leczeniu.

Tolterodyna a także jej aktywne metabolity występujące u ludzi wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (90% repolaryzacja) w układzie włókien Purkinjego 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 tolterodiny 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

Skład kapsułki o przedłużonym uwalnianiu:

Granulki cukrowe (zawierające sacharozę, skrobię kukurydzianą)

Hydroksypropylometyloceluloza

Talk

Etyloceluloza

Skład otoczki kapsułki o przedłużonym uwalnianiu:

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Barwniki kapsułki o przedłużonym uwalnianiu 2 mg:

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy, lak (E133)

Barwniki kapsułki o przedłużonym uwalnianiu 4 mg:

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy, lak (E133)

Tusz:

Szelak (E904)
Alkohol bezwodny (E1510)
Alkohol izopropylowy
Alkohol butylowy
Glikol propylenowy (E1520)
Roztwór amoniaku (E527)
Wodorotlenek potasu (E525)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister formowany na zimno: Blister składający się z folii aluminiowej i formowanego na zimno laminatu.

Wielkość opakowania: 28, 49, 50 56, 98 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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