

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Detrusitol, 1 mg, tabletki powlekane

Detrusitol, 2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Detrusitol, 1 mg: każda tabletki powlekana zawiera 1 mg tolterodyny winianu (*Tolterodini tartras*), co odpowiada 0,68 mg tolterodyny.

Detrusitol, 2 mg: każda tabletki powlekana zawiera 2 mg tolterodyny winianu (*Tolterodini tartras*), co odpowiada 1,37 mg tolterodyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane są białe, okrągłe i dwustronnie wypukłe.

Na tabletki 1 mg znajdują się łuki powyżej i poniżej liter TO, a na tabletki 2 mg znajdują się łuki powyżej i poniżej liter DT.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Detrusitol jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowego nietrzymania moczu z powodu parć nagłych i (lub) częstomoczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza moczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):

Zalecana dawka wynosi 4 mg na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych po 2 mg dwa razy na dobę. Dawkę można zmniejszyć do 2 mg na dobę w zależności od tolerancji produktu leczniczego. Efekt leczenia należy oceniać po 2-3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności produktu leczniczego Detrusitol u dzieci (patrz punkt 5.1).

Produktu leczniczego Detrusitol nie należy stosować u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($GFR \leq 30$ ml/min) zalecana całkowita dawka dobową wynosi 2 mg (tj. jedna tabletki 1 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zalecana całkowita dawka dobową wynosi 2 mg (jedna tabletki 1 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Tolterodyna jest przeciwwskazana u pacjentów z:

- rozpoznaną nadwrażliwością na tolterodynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1,
- zatrzymaniem moczu,
- jaskrą z wąskim kątem przesączania niepoddającą się leczeniu,
- miastenią,
- ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- toksycznym rozszerzeniem okrężnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów z:

- przeszkodą podpęcherzową znacznego stopnia, stwarzającą ryzyko zatrzymania moczu
- zaburzeniami ograniczającymi drożność przewodu pokarmowego, np. zwężeniem odźwiernika
- zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)
- chorobami wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2)
- neuropatią układu nerwowego autonomicznego
- przepukliną rozworu przełykowego
- czynnikami ryzyka mogącymi ograniczyć perystaltykę jelit.

Wykazano, że przy stosowaniu doustnym produktów tolterodyny o natychmiastowym uwalnianiu podawanych kilka razy na dobę do uzyskania całkowitej dawki dobowej wynoszącej 4 mg (dawka terapeutyczna) i 8 mg (dawka powyżej dawki terapeutycznej) dochodzi do wydłużenia odcinka QTc (patrz punkt 5.1). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest jasne i prawdopodobnie jest uzależnione od indywidualnych czynników ryzyka występujących u poszczególnych pacjentów oraz ich wrażliwości. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tolterodyny u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odcinka QT, w tym:

- wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odcinka QT,
- zaburzeniami elektrolitowymi, takimi jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia,
- bradykardią,
- istotnymi, zaistniałymi wcześniej chorobami serca (takimi jak kardiomiopatia, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca),
- równoczesnym podawaniem produktów leczniczych, które wydłużają odcinek QT, w tym leków przeciwaritmicznych 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).

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 nietrzymania moczu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie ogólnych silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna i klarytromycyna), środki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol i itraconazol) oraz inhibitorów proteazy nie jest zalecane, gdyż u osób z powolnym metabolizmem CYP2D6 dochodzi do zwiększenia stężenia tolterodyny w surowicy z następczym ryzykiem przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o właściwościach antagonistów receptorów muskarynowych może powodować nasilenie działań leczniczych i działań niepożądanych tolterodyny. Podobnie, działanie terapeutyczne tego produktu leczniczego może ulec osłabieniu w przypadku jednoczesnego podawania agonistów cholinergicznego receptora muskarynowego.

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

Jednoczesne stosowanie fluoksetyny (silnego inhibitora CYP2D6) nie powoduje klinicznie istotnych interakcji, gdyż tolterodyna i jej metabolit zależny od CYP2D6, 5-hydroksymetylotolterodyna, wykazują równoważne działanie.

Badania interakcji pomiędzy 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, 3A4 ani 1A2. Nie należy oczekiwać zwiększenia stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez te układy izoenzymów podczas ich jednoczesnego podawania z tolterodyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tolterodyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie zaleca się, więc stosowania produktu Detrusitol przez kobiety ciężarne.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania tolterodyny do mleka ludzkiego. Należy unikać stosowania tolterodyny u kobiet karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Detrusitol może powodować zaburzenia akomodacji i wydłużać czas reakcji, dlatego może mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne tolterodyna może powodować łagodne do umiarkowanych działania niepożądane charakterystyczne dla antagonistów receptora muskarynowego, takie jak suchość w jamie ustnej, niestrawność i suchość spojówek.

Poniższa tabela zawiera dane uzyskane w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była suchość w jamie ustnej, która występowała u 35% pacjentów leczonych produktem Detrusitol i u 10% pacjentów otrzymujących placebo. Bóle głowy były również często obserwowane i wystąpiły u 10,1% pacjentów, którym podawano produkt Detrusitol oraz u 7,2% pacjentów przyjmujących placebo.

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie oskrzeli		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość nieokreślona	Reakcje rzekomo-anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne			Nerwowość	Stan splątania,

				omamy, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zawroty głowy, senność, parestezje	Zaburzenia pamięci	
Zaburzenia oka		Suchość spojówek, zaburzenia widzenia, w tym nieprawidłowa akomodacja		
Zaburzenia ucha i błędniaka		Zawroty głowy pochodzenia błędniakowego		
Zaburzenia serca		Palpitacje	Tachykardia, niewydolność serca, arytmia	
Zaburzenia naczyniowe				Nagłe zaczerwienienie skóry
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Niestrawność, zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, wymioty, biegunka	Refluks żołądkowo- jelitowy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Suchość skóry		Obrzęk naczyniorucho- wy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne lub trudne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, bóle w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała		

U pacjentów przyjmujących inhibitory cholinesterazy w leczeniu demencji, po rozpoczęciu terapii tolterodyną zauważono przypadki pogorszenia jej objawów (np. stan splątania, dezorientację, urojenia).

Dzieci i młodzież

W dwóch prowadzonych przez 12 tygodni randomizowanych, kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach fazy III, z udziałem 710 pacjentów, występowanie zakażeń układu moczowego, biegunki i zaburzeń w zachowaniu było częstsze u pacjentów przyjmujących tolterodynę w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (zakażenia układu moczowego: tolterodyna 6,8%, placebo 3,6%; biegunka: tolterodyna 3,3%, placebo 0,9%; zaburzenia w zachowaniu: tolterodyna 1,6%, placebo 0,4%) (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Największa podawana ochotnikom pojedyncza dawka L-winianu tolterodyny wynosiła 12,8 mg. Najcięższe obserwowane działania niepożądane to: zaburzenia akomodacji i problemy z oddawaniem moczu.

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

- Ciężkie ośrodkowe działania antycholinergiczne (np. omamy, znaczne pobudzenie): stosować fizostygmine.
- Drgawki lub znaczne pobudzenie: stosować benzodiazepiny.
- Niewydolność oddechowa: stosować sztuczną wentylację.
- Tachykardia: stosować beta-adrenolityki.
- Zatrzymanie moczu: cewnikować pęcherz moczowy.
- Rozszerzenie źrenic: leczyć kroplami do oczu z pilokarpiną i (lub) umieścić pacjenta w zaciemnionym pomieszczeniu.

Po podawaniu tolterodyny w postaci produktu o natychmiastowym uwalnianiu w całkowitej dawce dobowej 8 mg (dawka dwukrotnie większa od zalecanej dawki dobowej produktu o natychmiastowym uwalnianiu) przez cztery dni zaobserwowano wydłużenie odcinka QT. W przypadku przedawkowania tolterodyny z wydłużeniem odcinka QT należy zastosować standardowe postępowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tolterodyna jest kompetycyjnym, swoistym antagonistą receptora muskarynowego, wykazującym większą selektywność działania wobec pęcherza moczowego niż na ślinianki w warunkach *in vivo*. Profil farmakologiczny jednego z metabolitów tolterodyny (pochodnej 5-hydroksymetylowej) jest zbliżony do związku wyjściowego. U osób intensywnie metabolizujących, pochodna ta jest w dużym stopniu odpowiedzialna za działanie terapeutyczne (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Efektów leczenia można oczekiwać w ciągu 4 tygodni.

Tabela 1. Wyniki leczenia tolterodyną stosowaną w dawce 2 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo, po odpowiednio 4 i 12 tygodniach (dane sumaryczne). Zmiana bezwzględna oraz względna zmiana procentowa w odniesieniu do stanu wyjściowego.

Zmienna	Badania 4-tygodniowe			Badania 12-tygodniowe		
	Detrusitol 2 mg 2 razy na dobę	Placebo	Znamienność statystyczna (w stosunku do placebo)	Detrusitol 2 mg 2 razy na dobę	Placebo	Znamienność statystyczna (w stosunku do placebo)
Liczba mikcji: w ciągu 24 godzin	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	=p≤0,05	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	p≤0,01
Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godzin	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	nieistotne	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	=p≤0,05

Średnia objętość moczu podczas jednej mikcji (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	$p \leq 0,001$	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	$p \leq 0,001$
Liczba pacjentów bez problemów lub z minimalnymi problemami dotyczącymi pęcherza moczowego po leczeniu (%)	16% n=394	7% n=190	$p \leq 0,01$	19% n=356	15% n=177	nieistotne

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 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 odcinek QT został stwierdzony na podstawie badań EKG wykonanych u ponad 600 leczonych pacjentów, w tym osób w podeszłym wieku i pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami układu krążenia. Zmiany odcinka QT nie różniły się w sposób istotny pomiędzy grupą otrzymującą placebo i grupą leczoną.

Wpływ tolterodyny na wydłużenie odcinka QT był dodatkowo badany u 48 zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej w wieku od 18 do 55 lat. Osoby te otrzymywały tolterodynę w postaci tabletek o przedłużonym 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 odcinka QTc średnio o 5,0 i 11,8 msec odpowiednio w przypadku dawek tolterodyny 2 mg dwa razy na dobę i 4 mg dwa razy na dobę oraz 19,8 ms w przypadku moksyflokscyny, którą użyto jako aktywną kontrolę. Na modelu farmakokinetycznym/farmakodynamicznym wykazano, że wydłużenie odcinka 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 odcinka 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 (BID), było trzy razy większe niż podczas stosowania najwyższej terapeutycznej dawki produktu Detrusitol SR w postaci kapsułek.

Dzieci i młodzież

Skuteczność stosowania produktu Detrusitol u dzieci nie została ustalona. Przeprowadzono dwa, trwające 12 tygodni randomizowane, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania fazy III, z zastosowaniem tolterodyny w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach wzięło udział 710 pacjentów (tolterodynę zastosowano u 486 pacjentów, placebo u 224) w wieku od 5-10 lat z objawami nietrzymania moczu z powodu parć naglących i częstomoczu. W żadnym z powyższych badań nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami pacjentów w zakresie zmiany liczby epizodów nietrzymania moczu na tydzień, w stosunku do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i metabolizm

Tolterodyna jest szybko wchłaniana. Zarówno tolterodyna, jak i jej pochodna 5-hydroksymetylowa osiągają maksymalne stężenie w surowicy w czasie od 1 do 3 godzin po podaniu produktu leczniczego. Okres półtrwania tolterodyny podanej w postaci tabletki wynosi od 2 do 3 godzin u osób

intensywnie metabolizujących i około 10 godzin u słabo metabolizujących (pozbawionych CYP2D6). Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 2 dni od rozpoczęcia podawania produktu leczniczego. U osób intensywnie metabolizujących pokarm nie obserwuje się wpływu na dostępność niezwiązanej tolterodyny i jej aktywnego metabolitu (pochodna 5-hydroksymetylowa), choć w przypadku przyjmowania tolterodyny z pokarmem jej stężenie w surowicy wzrasta. Podobnie, nie należy także oczekiwać klinicznie istotnych zmian u osób słabo metabolizujących tolterodynę.

Po podaniu doustnym tolterodyna podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, w którym uczestniczy CYP2D6, co prowadzi do powstawania pochodnej 5-hydroksymetylowej – głównego metabolitu o takich samych właściwościach farmakologicznych, jak substancja wyjściowa. Bezwzględna biodostępność tolterodyny wynosi 17% u osób intensywnie metabolizujących (większość pacjentów) oraz 65% u osób słabo metabolizujących (pozbawionych CYP2D6).

Dystrybucja

Tolterodyna i jej pochodna 5-hydroksymetylowa wiążą się głównie z orosomukoidem. Frakcje niezwiązane stanowią odpowiednio 3,7% i 36%. Objętość dystrybucji tolterodyny wynosi 113 l.

Eliminacja

Po podaniu doustnym tolterodyna jest w dużym stopniu metabolizowana przez wątrobę. 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/h. U osób słabo metabolizujących zredukowany klirens prowadzi do znacznie większych stężeń tolterodyny w surowicy (około 7-krotnie), jak również obserwuje się nieistotne stężenia pochodnej 5-hydroksymetylowej.

Pochodna 5-hydroksymetylowa wykazuje aktywność farmakologiczną i ma takie samo działanie, jak tolterodyna. Z uwagi na różnice w profilu wiązania się z białkami pomiędzy tolterodyną, a jej pochodną 5-hydroksymetylową, ekspozycja (AUC) na wolną tolterodynę u osób słabo metabolizujących jest zbliżona do skojarzonej ekspozycji na wolną tolterodynę i pochodną 5-hydroksymetylową u pacjentów z aktywnym enzymem CYP2D6, otrzymujących taką samą dawkę produktu leczniczego. Bezpieczeństwo, tolerancja i odpowiedź kliniczna są podobne, 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, a około 4% w postaci pochodnej 5-hydroksymetylowej. Metabolit karboksylowany i odpowiadający mu metabolit dealkilowany stanowią odpowiednio około 51% i 29% produktu leczniczego wydalanego z moczem.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z marskością wątroby ekspozycja na wolną tolterodynę i pochodną 5-hydroksymetylową jest około 2-krotnie większa (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek średnia ekspozycja na wolną tolterodynę i jej pochodną 5-hydroksymetylową jest 2-krotnie większa (klirens inuliny GFR ≤ 30 ml/min). U pacjentów tych, stężenie innych metabolitów w osoczu było znacznie (do 12 razy) większe. Znaczenie

kliniczne zwiększonej ekspozycji na te metabolity jest nieznane. Brak jest danych dotyczących niewielkich lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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 punkt 4.2 i 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności, genotoksyczności, rakotwórczości i bezpieczeństwa farmakologicznego nie zaobserwowano klinicznie istotnych działań, z wyjątkiem spodziewanego farmakologicznego działania produktu.

Przeprowadzono także badania reprodukcyjne na myszach i królikach.

Nie zaobserwowano wpływu tolterodyny na płodność ani czynność układu rozrodczego u myszy. 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, jak również 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 odcinka QT (stężenie 3,1–61,0 razy większe od stężenia terapeutycznego). Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan dwuwodny, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna.

Skład otoczki:

Hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, kwas stearynowy, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC-Al/PVDC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera:

14 tabletek (1 blister po 14 tabletek)

lub

28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek)

lub

56 tabletek (4 blistry po 14 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9 NJ
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Detrusitol, 1 mg, tabletki powlekane: 4266

Detrusitol, 2 mg, tabletki powlekane: 4267

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

Detrusitol, 1 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lipca 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 października 2013 r.

Detrusitol, 2 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lipca 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 października 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17b
02-672 Warszawa
NIP 521-311-25-86, Regon 011225176