

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOLTEX 2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tolterodin tartarat 2 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 5,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Homojen yüzeyli, beyaz renkli yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Acil idrara çıkma dürtüsü, sık idrara çıkma ve/veya idrar kaçırma gibi semptomlar ile kendini gösteren aşırı aktif mesane sendromunun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler (Yaşlılar da dahil)

Tavsiye edilen doz günde 2 defa 2 mg'dır. Toplam günlük doz 4 mg'dır. Ciddi yan etkilerin ortaya çıkması durumunda bu doz günde 2 defa 1 mg'a düşürülerek verilebilir.

Tedavinin etkisi 2-3 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu ($GFR \leq 30$ mL/dak) ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu

olan hastalarda tavsiye edilen günlük toplam doz 2 mg'dır (günde 2 defa 1 mg TOLTEX tablet) (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle TOLTEX çocuklar için tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Erişkin dozu ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TOLTEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Üriner retansiyon
- Kontrol edilemeyen dar açılı glokom
- Myastenia gravis
- Tolterodin veya formülasyonunda bulunan yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1)
- Ağır ülseratif kolit
- Toksik megakolon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında TOLTEX kullanımından kaçınılmalıdır.

TOLTEX aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Üriner retansiyonu riski taşıyan ciddi mesane ağzı obstrüksiyonu
- Gastrointestinal obstrüktif bozukluklar, örneğin; pilor stenozu
- Böbrek fonksiyon hastalığı (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)
- Karaciğer hastalığı (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)
- Otonomik nöropati
- Hiatus hernisi
- Gastrointestinal motilitenin azalması riski

Tolterodin tartarat IR hemen salımlı tabletlerin QT aralığı üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 4 mg (terapötik doz) ve 8 mg'nin (supraterapötik doz) çoklu oral toplam günlük dozlarının QT aralığını uzattığı görülmüştür (bkz. Bölüm 5.1). Bu bulguların klinik olarak anlamlılığı belirgin değildir ve bireysel hasta risk faktörlerine ve mevcut duyarlılığa bağlıdır.

Uzamış QT sendromu için risk faktörü olan hastalarda TOLTEX dikkatli kullanılmalıdır:

- Konjenital veya belgelenmiş edinsel QT uzaması olan hastalar
- Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları
- Bradikardi
- Önceden var olan ilgili kardiyak hastalıklar (kardiyomiyopati, miyokard iskemisi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği gibi)
- QT aralığını uzattığı bilinen Sınıf IA (kinidin, prokainamid gibi) ve Sınıf III (amiodaron, sotalol gibi) antiaritmik ilaçlarla birlikte kullanım

Bu, özellikle güçlü CYP3A4 inhibitörleri alındığında da geçerlidir (bkz. Bölüm 5.1).

TOLTEX'in güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile kombine kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5)

Üriner retansiyon

Aşırı aktif mesane sendromu için uygulanan bütün diğer tedavilerde olduğu gibi, tedavi başlatılmadan önce acil idrara çıkma dürtüsünün ve sıklığının organik nedenleri araştırılmalıdır.

Bu ilaç her tablet başına 1 mmol (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Makrolid antibiyotikleri (örneğin; eritromisin ve klaritromisin), antifungal ajanlar (örneğin; ketokonazol ve itraconazol) ve antiproteazlar gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin sistemik uygulaması sırasında kombine kullanım, zayıf CYP2D6 metabolizatörlerinde tolterodin serum konsantrasyonlarının artmasına ve buna bağlı doz aşımı riskine neden olabileceğinden önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Antimuskarinik özelliklere sahip ilaçlar ile birlikte kullanıldığında terapötik etkililik ve yan

etkiler daha belirginleşebilir. Buna karşılık, muskarinik kolinerjik reseptör agonistleri ile birlikte uygulandığında tolterodinin terapötik etkisi azalabilir.

TOLTEX, metoklopramid ve sisaprid gibi prokinetik ajanların etkisini azaltabilir.

Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetin ile kombine kullanım, tolterodin ile CYP2D6'ya bağımlı metaboliti 5-hidroksimetil tolterodin, eşdeğer etkililiğe sahip olduklarından, klinik olarak anlamlı bir etkileşmeye neden olmaz.

İlaç etkileşim çalışmaları, varfarin ya da kombine oral kontraseptiflerle (etinil estradiol/levonorgestrel) ile herhangi bir etkileşimin olmadığını göstermiştir.

Klinik çalışmalar tolterodinin CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 veya 1A2'nin metabolik inhibitörü olmadığını göstermiştir. Bu sebeple, bu izoenzimler ile metabolize edilen ilaçların plazma düzeylerinde, tolterodin ile birlikte verildiğinde, artış beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanımı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

TOLTEX'in gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Tolterodinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda anne sütüne geçişi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Emzirme döneminde TOLTEX kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalar reproduktif toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TOLTEX, uyum (akomodasyon) bozukluđuna neden olabileceğinden ve reaksiyon süresini etkileyebileceđinden, araba ve makine kullanma yeteneđini olumsuz yönde etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

TOLTEX, farmakolojik etkisi nedeniyle ağız kuruluğu, dispepsi ve gözde kuruluk gibi hafif ila orta derecede antimuskarinik etkilere neden olabilir.

Aşağıda, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyim sırasında tolterodin tartarat ile elde edilen veriler yer almaktadır. En yaygın olarak bildirilen yan etki olan ağız kuruluğu, tolterodin tartarat tabletler ile tedavi edilen hastaların %35'inde ve plasebo ile tedavi edilenlerin % 10'unda görölmüştür. Tolterodin tartarat tabletler ile tedavi edilen hastaların %10,1'inde ve plasebo ile tedavi edilenlerin %7,4'ünde görölen baş ağrısı da çok yaygın olarak bildirilmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Bronřit

Bağıışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Başka bir şekilde açıklanamayan aşırı duyarlılık (alerjik reaksiyon)
Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan : Sinirlilik
Bilinmiyor : Konfüzyon, halüsinasyon, oryantasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın : Baş ağrısı
Yaygın : Sersemlik, uyku hali, parestezi
Yaygın olmayan : Hafıza bozuklukları

Göz hastalıkları:

Yaygın : Gözde kuruluk, görme bozukluğu (anormal akomodasyon)

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın : Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın : Palpitasyonlar
Yaygın olmayan : Taşikardi, kalp yetmezliği, aritmi

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor : Deride kızarıklık

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın : Ağız kuruluğu
Yaygın : Dispepsi, konstipasyon, abdominal ağrı, gaz, kusma, diyare
Yaygın olmayan : Gastroözofajiyal reflü

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın : Kuru cilt
Bilinmiyor : Anjiyoödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın : Dizüri, üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın : Yorgunluk, göğüs ağrısı, periferel ödem

Araştırmalar:

Yaygın : Kilo artışı

Demans tedavisi için kolinesteraz inhibitörleri alan hastalarda tolterodin tedavisine başlandıktan sonra demans semptomlarında alevlenme (konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, delüzyon gibi) bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Pediyatrik popülasyon:**

Toplam 710 pediyatrik hasta ile 12 haftadan uzun bir süre yürütölen iki randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz 3 çalışmada, üriner bölge enfeksiyonları, diyare ve anormal davranış oranları tolterodin ile tedavi edilen hastalarda plasebodan daha yüksek bulunmuştur (üriner bölge enfeksiyonu: tolterodin %6,8, plasebo % 3,6; diyare: tolterodin % 3,3, plasebo % 0,9; anormal davranış: tolterodin % 1,6, plasebo % 0,4) (bkz. Bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gönüllölere tek doz olarak verilen en yüksek tolterodin L-tartaratın dozu 12.8 mg'dır. En ciddi yan etkiler, akomodasyon bozuklukları ve idrar yapma zorluğu olmuştur.

TOLTEX ile doz aşımı durumunda, gastrik lavaj yapılmalı ve aktif kömür verilmelidir. Semptomlar aşağıda açıklandığı şekilde tedavi edilir;

- Ciddi santral antikolinergik etkiler (örneğin; halüsinasyonlar, şiddetli eksitasyon): Fizostigmin verilir.
- Konvülsiyon veya belirgin eksitasyon: Benzodiazepinler uygulanır.
- Solunum yetmezliği: Suni solunum uygulanır.
- Taşikardi: Beta-blokörler ile tedavi edilir.
- Üriner retansiyonu: Üriner kateterizasyon ile tedavi edilir.
- Midriyazis: Pilokarpin göz damlası damlatılır ve/veya hasta karanlık bir odaya alınır.

Dört günden daha uzun süre 8 mg hemen salımlı tolterodin tartarat kullanıldığında (hemen salımlı formülasyonda tavsiye edilen günlük dozun iki katı ve uzun etkili kapsül formülasyonunda oluşan pikin üç katına eşdeğer), QT aralığında uzama görülmüştür. TOLTEX doz aşımında, QT uzamasının tedavisi için standart destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner frekans ve inkontinans ilaçları

ATC kodu: G04B D07

Etki mekanizması

Tolterodin; kompetitif ve spesifik bir muskarinik reseptör antagonisti olup, *in vivo* olarak tükürük bezinden çok mesaneye seçicilik göstermektedir.

Tolterodin metabolitlerinden bir tanesi (5-hidroksimetil türevi), tolterodine benzer bir farmakolojik profile sahiptir. Bu metabolit, hızlı metabolizatörlerde tolterodinin terapötik etkisine önemli derecede katkıda bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Tedavinin etkisi 4 haftada beklenebilir.

Tablo 1. Plasebo ile karşılaştırmalı olarak 4 ve 12 hafta günde iki kez 2 mg tolterodin tedavisinin etkisi (toplu veriler). Başlangıç değerlerine göre mutlak değişiklik ve % değişiklik oranı.		
Değişken	4 haftalık çalışmalar	12 haftalık çalışmalar

	Tolterodin tartarat 2 mg x 2	Plasebo	Plaseboya oranla istatistiksel anlamlılık	Tolterodin tartarat 2 mg x 2	Plasebo	Plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlılık
24 saatte idrara çıkma sayısı	-1,6 (%-14) n=392	-0,9 (%-8) n=189	*	-2,3 (%-20) n=354	-1,4 (%-12) n=176	**
24 saatte idrar kaçırma sayısı	-1,3 (%-38) n=288	-1,0 (%-26) n=151	anlamlı değil	-1,6 (%-47) n=299	-1,1 (%-32) n=145	*
Her idrara çıkma boşaltılan ortalama hacim (ml)	+25 (%+17) n=385	+12 (%+8) n=185	***	+35 (%+22) n=354	+10 (%+6) n=176	***
Tedaviden sonra mesane sorunu olmayan veya minimal olan hasta sayısı (%)	%16 n=394	%7 n=190	**	%19 n=356	%15 n=177	anlamlı değil

Plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlılık: *=p≤0,05; **=p≤0,01; ***=p≤0,001

Başlangıçta ürokinamik değerdendirmeleri yapılan hastalarda tolterodinin etkileri değerdendirilmiş ve ürokinamik sonuqlara göre hastalar ürokinami pozitif (motor sıkışma hissi) veya ürokinami negatif (duyusal sıkışma hissi) gruba ayrılmıştır. Her grupta, hastalar tolterodin veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmada, tolterodinin duysal acil idrara çıkma dürtüsü olan hastalarda plasebodan üstün etkileri olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır.

Tolterodinin QT aralığı üzerine klinik etkileri, yaşlı ve önceden kardiyovasküler hastalığı bulunan hastaları da içeren 600'ü aşkın tedavi edilen hastadan alınan EKG ile çalışılmıştır. QT değışiklikler plasebo ve tedavi edilen gruplar arasında belirgin farklılık göstermemiştir.

Tolterodinin QT-uzaması üzerindeki etkisi, 18-55 yaşlarında 48 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde araştırılmıştır. Gönüllülere günde iki kez 2 mg ve günde iki kez 4 mg tolterodin çabuk

salımlı formülasyonları verilmiştir. Tolterodin doruk plazma konsantrasyonlarında (1 saat) elde edilen sonuçlar (Friderica düzeltmeli), günde iki kez 2 mg ve günde iki kez 4 mg tolterodin dozlarıyla QTc aralığında sırasıyla 5,0 ve 11,8 milisaniye artış göstermiştir. İnternal kontrol olarak kullanılan moksifloksasinde (400 mg) bu artış 19,3 milisaniye olmuştur. Farmakokinetik/farmakodinamik bir model, günde iki kez 2 mg tolterodin alan yavaş metabolizatörlerde (CYP2D6'dan yoksun) QTc aralığı artışının, günde iki kez 4 mg alan hızlı metabolizörlerle karşılaştırılabilir olduğunu öngörmektedir. Tolterodinin her iki dozunda da, metabolik profillerinden bağımsız olarak gönüllülerin hiçbirinde mutlak QTcF 500 milisaniye aşılmamış veya taban seviyede 60 milisaniye değişimi olmamıştır; ki bunlar her iki veri için de önemli eşik değerleri kabul edilmektedir. Günde iki kez 4 mg ile elde edilen doruk maruziyet seviyesi (Cmaks), tolterodinin SR kapsülleriyle elde edilen en yüksek terapötik dozun üç katıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda etkililik gösterilmemiştir. Sık idrara çıkma ve idrar kaçırma yakınması olan 5-10 yaşlarındaki toplam 710 pediyatrik hasta (486 tolterodin uzun etkili kapsül, 224 plasebo), iki faz 3 randomize, plasebo kontrollü, çift kör, 12 haftalık çalışmada incelenmiştir. İki çalışmada da haftalık toplam inkontinans epizodu sayısının başlangıç değerlerinden değişimi açısından iki grup arasında önemli herhangi bir fark görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bu formülasyona özgü spesifik farmakokinetik özellikler:

Tolterodin hızla absorbe olur. Tolterodin ve 5-hidroksimetil metaboliti, doz alımından 1-3 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Tolterodin tabletin yarılanma ömrü güçlü metabolizatörlerde 2-3 saat ve zayıf metabolizatörlerde (CYP2D6 yoksunu) yaklaşık 10 saattir. Kararlı durum konsantrasyonlarına tabletlerin uygulanmasından sonraki 2 gün içinde erişilir.

Gıdalar, yüksek metabolizması olanlarda toplam serbest tolterodin ve aktif 5-hidroksimetil metaboliti miktarını değiştirmez, ancak gıdayla birlikte alındığında tolterodin düzeyleri yükselir. Aynı şekilde, düşük metabolizması olanlarda da klinik açıdan anlamlı değişiklikler beklenmez.

Emilim:

Tolterodin, oral uygulama sonrasında karaciğerde CYP2D6'nın katalize ettiği ilk-geçiş

metabolizmasına uğrar ve farmakolojik olarak eşdeğer etkinliğe sahip majör metaboliti olan 5-hidroksimetil türevi oluşur.

Tolterodinin mutlak biyoyararlanımı, hastaların büyük bir çoğunluğunu oluşturan güçlü metabolizatörlerde %17, CYP2D6'nın bulunmadığı zayıf metabolizatörlerde ise %65'tir.

Dağılım:

Tolterodin ve 5-hidroksimetil metaboliti primer olarak orosomukoide bağlanır. Bağlanmayan kısım, ana bileşik ve 5-hidroksimetil türevi için sırasıyla %3,7 ve %36'dır. Tolterodinin dağılım hacmi 113 litredir.

Biyotransformasyon:

Tolterodin oral uygulama sonrasında karaciğer tarafından yoğun metabolizasyona uğratılır. Primer metabolizma yolu, polimorfik CYP2D6 enzimi üzerinden gerçekleşir ve 5- hidroksimetil metabolitinin oluşumuyla sonuçlanır. İleri metabolizma yolları sonucunda 5- karboksilik asit ve N-dealkile 5-karboksilik asit metabolitleri açığa çıkar. İdrarda saptanan metabolitler içinde bu metabolitlerin oranları sırasıyla %51 ve %29'dur. Toplumun yaklaşık %7 oranındaki küçük bir bölümünde CYP2D6 etkinliği bulunmaz. Bu bireylerde (zayıf metabolizatörler) belirlenen metabolizma yolu, CYP3A4 aracılığıyla dealkilasyondur, oluşan metabolit N-dealkile tolterodine olup klinik etkinliğe katılmaz. Toplumun geriye kalan bölümü, güçlü metabolizatörler olarak adlandırılır. Güçlü metabolizatörlerde tolterodinin sistemik klerensi yaklaşık 30 L/saat'tir. Zayıf metabolizatörlerdeki düşük klirens, anlamlı düzeyde (yaklaşık 7 kat) yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına neden olur ve 5-hidroksimetil metaboliti konsantrasyonları ihmal edilebilir düzeyde bulunur.

5-hidroksimetil metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve tolterodinle eşdeğer etkinliğe sahiptir. Tolterodin ve 5-hidroksimetil metabolitinin proteinlere bağlanmadaki farkları nedeniyle, zayıf metabolizatörlerde, serbest tolterodinin EAA (Eğri Altı Alanı) değeri, aynı dozajın uygulandığı CYP2D6 aktivitesi bulunan hastalardaki serbest tolterodin ve 5- hidroksimetil metabolitin kombine EAA değerine benzer bulunur. Güvenlilik, tolerabilite ve klinik cevap, fenotipten bağımsız olarak benzer bulunmuştur.

Eliminasyon:

[¹⁴C]-tolterodin uygulamasını takiben, radyoaktivitenin yaklaşık %77'si idrar, %17'si feçes yoluyla atılır. Verilen dozun %1'den azı değişmemiş olarak, %4'ü ise 5-hidroksimetil metaboliti şeklinde atılmaktadır. Karboksillenmiş metabolit ve buna karşılık gelen dealkillenmiş metabolit, idrarla atılan miktarın sırasıyla %51 ve %29'unu oluşturur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında lineer farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu bulunan hastalarda, serbest tolterodin ve 5-hidroksimetil metabolitinin konsantrasyonları yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (inülin klirensi $GFR \leq 30$ ml/dk), serbest tolterodin ve 5-hidroksimetil metabolitinin ortalama konsantrasyonları iki katına çıkar. Bu hastalarda diğer metabolitlerin plazma düzeyleri de belirgin derecede (12 kata kadar) artmıştır. Bu metabolitlerin artmış konsantrasyonlarının klinik anlamı bilinmemektedir. Hafif ila orta derecede böbrek bozukluğunda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Her mg doz başına etkene maruziyet erişkin ve adolesanlarda benzerdir. Ortalama mg doz başına maruziyet, 5-10 yaş aralığındaki çocuklarda yetişkinlere göre yaklaşık iki katıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksisite, genotoksisite ve karsinojenisite çalışmalarında, ilacın farmakolojik etkisi haricinde klinik açıdan önemli sayılabilecek hiçbir etkiye rastlanmamıştır.

Reprodüktif çalışmalar fare ve tavşanlarda yapılmıştır.

Farelerde fertilité veya üreme fonksiyonu üzerine etkiler görülmemiştir. İnsanlar için tavsiye edilen en yüksek dozun 7-20 katı daha yüksek dozlarda, C_{maks} veya EAA, embriyo ölümü ve malformasyon gözlenmiştir.

Tavşanlarda, malformatif etkiler gözlenmemiştir. Ancak çalışmalarda insanların tedavisinde beklenenden 20 veya 3 kat daha yüksek plazma maruziyeti (C_{maks} veya EAA) söz konusudur.

Tolterodin ve aktif insan metabolitleri, köpek purkinje liflerinde (terapötik düzeylerin 14 – 75 katında) aksiyon potansiyeli süresini uzatır (%90 repolarizasyon) ve klonlanmış eter-a- go-go- ilişkili gen (hERG) kanallarında (terapötik düzeylerin 0,5 – 26,1 katında) K^+ akımını bloke eder. Köpeklerde, tolterodin ve insan metabolitleri (terapötik düzeylerin 3,1– 61 katında) QT aralığında uzama gözlenmiştir. Bu bulguların klinikle ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum nişasta glikolat

Dibazik kalsiyum fosfat

Mikrokristal selüloz (Avicel PH 102)

Magnezyum stearat

Film kaplama

Opadry white (Y-1-7000)*

*Opadry white (Y-1-7000) içeriği:

HPMC 2910/Hypromellose

Titanyum dioksit (E171)

Makrogel / PEG 400

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister ambalaj (PVC; PE ve PVCD) / alüminyum folyo (20 mikrometre).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İSTANBUL

Tel. : 0212 410 39 50

Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

207/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ