

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

Detrusitol 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg τρυγικής τολτεροδίνης, που αντιστοιχεί σε 1,37 mg τολτεροδίνης.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά, στρογγυλά και αμφίκυρτα.
Το δισκίο των 2 mg είναι χαραγμένο με τόξο πάνω και κάτω από τα γράμματα DT.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της επιτακτικού τύπου ακράτειας ούρων και / ή της συχνουρίας και της επιτακτικής ούρησης, όπως αυτά που μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς με σύνδρομο υπερδραστικής ουροδόχου κύστης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων και των ηλικιωμένων ατόμων):

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg δύο φορές ημερησίως εκτός από ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($GFR \leq 30$ ml/λεπτό) στους οποίους η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg δύο φορές ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση εμφάνισης ενοχλητικών ανεπιθύμητων ενεργειών η δόση μπορεί να μειωθεί από 2 mg σε 1 mg δύο φορές ημερησίως.

Μετά την πάροδο 2-3 μηνών θα πρέπει να επανεκτιμηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Η αποτελεσματικότητα του Detrusitol στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί (βλ. Παράγραφο 5.1). Επομένως το Detrusitol δε συνιστάται σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

- Η τολτεροδίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:
- Κατακράτηση ούρων
 - Μη ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας
 - Βαρεία μυασθένεια (myasthenia gravis)
 - Γνωστή υπερευαισθησία στην τολτεροδίνη ή στα έκδοχα του φαρμάκου
 - Σοβαρή ελκώδη κολίτιδα
 - Τοξικό μεγάκολον

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η τολτεροδίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με:

- Σημαντική απόφραξη του ουρηθρικού στομίου της ουροδόχου κύστης με επαπειλούμενη κατακράτηση ούρων
- Αποφρακτικές βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα, π.χ. στένωση του πυλωρού
- Νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2)
- Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2)
- Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Κήλη του οισοφαγικού τρήματος
- Κίνδυνο μειωμένης γαστρεντερικής κινητικότητας

Πολλαπλές από του στόματος ημερήσιες δόσεις τολτεροδίνης άμεσης αποδέσμευσης 4 mg (θεραπευτική) και 8 mg (υπερθεραπευτική) έχειδειχθεί ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλέπε παράγραφο 5.1). Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών δεν είναι σαφής και εξαρτάται από τους υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου και ευπάθειας σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η τολτεροδίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT συμπεριλαμβανομένων των:

- Συγγενής ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του διαστήματος QT
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υποασβεστιαίμια
- Βραδυκαρδία
- Σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος (δηλ. καρδιομυοπάθεια, ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)
- Συγχορήγηση φαρμάκων για τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, συμπεριλαμβανομένων των αντιαρρυθμικών της κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) και Κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη).

Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται ισχυροί αναστολείς CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5, Αλληλεπιδράσεις).

Όπως και με όλες τις θεραπείες για συμπτώματα επιτακτικής ούρησης και ακράτειας επιτακτικού τύπου, πρέπει πριν από τη θεραπεία να ελεγχθούν τα οργανικά αίτια της επιτακτικής ούρησης και συχνουρίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη συστηματική θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως τα αντιβιοτικά μακρολίδες (π.χ. ερυθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη), αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. κετοконаζόλη και ιτρακοναζόλη) και αντιπρωτεάσες δεν συνιστάται λόγω πρόκλησης αυξημένης συγκέντρωσης της τολτεροδίνης στον ορό σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό CYP2D6 με (επακόλουθο) κίνδυνο υπερδοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων με αντιμυοσκαρινικές ιδιότητες μπορεί να προκαλέσει πιο έντονη θεραπευτική δράση και ανεπιθύμητες ενέργειες. Αντίθετα, η θεραπευτική δράση της τολτεροδίνης μπορεί να μειωθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση αγωνιστών των μωσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων.

Η δράση προκινητικών όπως η μετοκλοπραμίδη και η σισαπρίδη μπορεί να μειωθεί από την τολτεροδίνη.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με φλουοξετίνη (ισχυρό αναστολέα του CYP2D6), δεν προκαλεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δεδομένου ότι η τολτεροδίνη είναι ισοδύναμη με τον CYP2D6-εξαρτώμενο μεταβολίτη της, την 5-υδροξυμεθυλο τολτεροδίνη.

Μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα δεν έδειξαν αλληλεπιδράσεις με βαρφαρίνη ή συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη / λεβονοργεστρέλη).

Μία κλινική μελέτη έδειξε ότι η τολτεροδίνη δεν αποτελεί αναστολέα του μεταβολισμού των CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ή 1A2. Επομένως, δεν αναμένεται αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ισοένζυμα, όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε συνδυασμό με τολτεροδίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της τολτεροδίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

Επομένως, το Detrusitol δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε σχέση με την απέκκριση της τολτεροδίνης στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Η χρήση της τολτεροδίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού πρέπει να αποφεύγεται.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεδομένου ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην προσαρμογή και να επηρεάσει το χρόνο αντίδρασης, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Λόγω της φαρμακολογικής της δράσης, η τολτεροδίνη μπορεί να προκαλέσει ήπιες μέχρι μέτριες αντιμυοκαρινικές δράσεις, όπως π.χ. ξηροστομία, δυσπεψία και ξηροφθαλμία.

Στον πιο κάτω πίνακα αναφέρονται τα στοιχεία που προέκυψαν με το Detrusitol από κλινικές μελέτες και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Η ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν η ξηροστομία, που παρατηρήθηκε στο 35% των ασθενών που έλαβαν δισκία Detrusitol και στο 10% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Κεφαλαλγίες αναφερθήκαν επίσης πολύ συχνά και παρατηρήθηκαν σε 10,1% των ασθενών που έλαβαν δισκία Detrusitol και σε 7,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥ 1/100 και < 1/10)	Ασυνήθεις (≥1/1000 και <1/100)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Βρογχίτιδα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Μη ειδική υπερευαισθησία	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
Ψυχιατρικές διαταραχές			Νευρική	Σύγχυση, ψευδαισθήσεις, αποπροσανατολισμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγίες	Ζάλη, υπνηλία, παραισθήσεις	Διαταραχή της μνήμης	
Οφθαλμικές διαταραχές		Ξηροφθαλμία,		

		διαταραχές οράσεως συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών προσαρμογής		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία	
Αγγειακές διαταραχές				Έξαψη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ξηροστομία	Δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, έμετος, διάρροια	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ξηροδερμία		Αγγειοοίδημα
Διαταραχές νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία, επίσχεση ούρων		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος		

Έχουν αναφερθεί περιστατικά με επιδείνωση των συμπτωμάτων της άνοιας (π.χ. σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραληρητική ιδέα), έπειτα από έναρξη θεραπείας με τολτεροδίνη, σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της χολινεστεράσης για τη θεραπεία της άνοιας.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε δύο παιδιατρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές μελέτες φάσης III, διάρκειας 12 εβδομάδων, στις οποίες εντάχθηκαν συνολικά 710 παιδιατρικοί ασθενείς, η αναλογία των ασθενών με ουρολοίμωξη, διάρροια και μη φυσιολογική συμπεριφορά ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που ήταν σε θεραπεία με τολτεροδίνη απ' ότι με εικονικό φάρμακο (ουρολοίμωξη: τολτεροδίνη 6,8%, εικονικό φάρμακο 3,6%, διάρροια: τολτεροδίνη 3,3%, εικονικό φάρμακο 0,9%, μη φυσιολογική συμπεριφορά: τολτεροδίνη 1,6%, εικονικό φάρμακο 0,4%) (Βλ. παράγραφο 5.1).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση L-τρονυγικής τολτεροδίνης που έχει δοθεί στον άνθρωπο, σε εθελοντές, είναι 12,8 mg σε μία εφάπαξ δόση. Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν διαταραχές στην προσαρμογή, καθώς και δυσκολία στην ούρηση.

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας με τολτεροδίνη, εφαρμόζεται πλύση στομάχου και χορηγείται ενεργοποιημένος άνθρακας. Τα συμπτώματα αντιμετωπίζονται ως εξής:

- Σοβαρές κεντρικές αντιχολινεργικές δράσεις (π.χ. ψευδαισθήσεις, σοβαρή διέγερση): χορηγείται φυσοστιγμίνη
- Σπασμοί ή έντονη διέγερση: χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες
- Αναπνευστική ανεπάρκεια: εφαρμόζεται τεχνητή αναπνοή
- Ταχυκαρδία: χορήγηση β-αποκλειστών

- Κατακράτηση ούρων: αντιμετωπίζεται με καθετηριασμό
- Μυδρίαση: θεραπεία με οφθαλμικές σταγόνες πιλοκαρπίνης ή / και μεταφορά του ασθενούς σε σκοτεινό δωμάτιο.

Αύξηση του διαστήματος QT παρατηρήθηκε με συνολική ημερήσια δόση 8 mg τολτεροδίνης άμεσης αποδέσμευσης (δύο φορές την συνιστώμενη ημερήσια δόση με το ιδιοσκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης και ισοδύναμη με τρεις φορές τη μέγιστη έκθεση με το ιδιοσκεύασμα των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης) χορηγούμενη σε διάστημα τεσσάρων ημερών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με τολτεροδίνη, πρέπει να λαμβάνονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα για την αντιμετώπιση της παράτασης του διαστήματος QT.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντισπασμωδικά του ουροποιητικού
Κωδικός ATC: G04B D07

Η τολτεροδίνη είναι συναγωνιστικός, ειδικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων, που εμφανίζει επιλεκτικότητα για την ουροδόχο κύστη σε σύγκριση με τους σιελογόνους αδένες. Ένας από τους μεταβολίτες (το 5-υδροξυμεθυλο παράγωγο) της τολτεροδίνης εμφανίζει φαρμακολογικό προφίλ δράσης όμοιο με εκείνο της μητρικής ένωσης. Σε άτομα με έντονο μεταβολισμό ο μεταβολίτης αυτός συμβάλλει σημαντικά στη θεραπευτική δράση της τολτεροδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το αποτέλεσμα της θεραπείας μπορεί να αναμένεται εντός 4 εβδομάδων.

Επίδραση της θεραπείας με Detrusitol 2 mg δύο φορές ημερησίως μετά από 4 και 12 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) (συγκεντρωτικά στοιχεία). Απόλυτη μεταβολή και ποσοστιαία μεταβολή σε σύγκριση με την αρχική εκτίμηση.

Μεταβλητή	Μελέτες 4 εβδομάδων			Μελέτες 12 εβδομάδων		
	Detrusitol 2 mg b.i.d.	Placebo	Στατιστική σημαντικότητα έναντι του Placebo	Detrusitol 2 mg b.i.d.	Placebo	Στατιστική σημαντικότητα έναντι του Placebo
Αριθμός ουρήσεων ανά 24 ώρες	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Αριθμός επεισοδίων ακράτειας ανά 24 ώρες	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Μέσος όγκος ανά ούρηση (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Αριθμός ασθενών με καμιά ενόχληση ή με ελάχιστες ενοχλήσεις μετά τη θεραπεία (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.= όχι σημαντικό, * = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, * = $p \leq 0,001$**

Η δράση της τολτεροδίνης εκτιμήθηκε σε ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ουροδυναμικό έλεγχο κατά την έναρξη και ανάλογα με το ουροδυναμικό αποτέλεσμα, κατανεμήθηκαν σε ουροδυναμικά θετική ομάδα (κινητικού τύπου επιτακτική ούρηση) ή σε ουροδυναμικά αρνητική ομάδα (αισθητικού τύπου επιτακτική ούρηση). Σε κάθε ομάδα, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε τολτεροδίνη είτε εικονικό φάρμακο. Η μελέτη αυτή δεν έδωσε πειστικές αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της τολτεροδίνης σε ασθενείς με αισθητικού τύπου επιτακτική ούρηση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Οι κλινικές επιδράσεις της τολτεροδίνης στο διάστημα QT μελετήθηκαν σε ΗΚΓ που ελήφθησαν σε περισσότερους από 600 ασθενείς υπό θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων ηλικιωμένων ατόμων και ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Οι μεταβολές στο διάστημα QT δεν διέφεραν σε σημαντικό βαθμό μεταξύ της ομάδας του placebo και της ομάδας θεραπείας.

Η επίδραση της τολτεροδίνης στο διάστημα QT διερευνήθηκε περαιτέρω σε 48 υγιείς άντρες και γυναίκες εθελοντές, ηλικίας 18-55 ετών. Τα άτομα έλαβαν τολτεροδίνη άμεση αποδέσμευση 2mg δύο φορές ημερησίως και 4 mg δύο φορές ημερησίως.

Τα αποτελέσματα (διορθωμένα κατά Fridericia) στη μέγιστη συγκέντρωση τολτεροδίνης (1 ώρα) έδειξαν αυξήσεις του διαστήματος QT κατά μέσον όρο 5,0 και 11,8 msec στις δόσεις τολτεροδίνης 2 mg και 4 mg δύο φορές την ημέρα αντιστοίχως και 19,3 msec με την μοξιφλοξασίνη (400 mg), η οποία χρησιμοποιήθηκε ως ενεργός, εσωτερικός μάρτυρας.

Ένα φαρμακοκινητικό/ φαρμακοδυναμικό μοντέλο υπολόγισε ότι η αύξηση του διαστήματος QTc σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό (με ανεπάρκεια CYP2D6) που έλαβαν τολτεροδίνη 2 mg δύο φορές ημερησίως, είναι συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό τα οποίοι έλαβαν 4 mg δύο φορές ημερησίως.

Και στις δύο δοσολογίες τολτεροδίνης, κανένα άτομο, ανεξαρτήτως μεταβολικού προφίλ, δεν ξεπέρασε τα 500 msec απόλυτου QTcF ή μεταβολή 60 msec από την έναρξη, τα οποία θεωρούνται κλινικά σημαντικά όρια. Η δοσολογία των 4 mg δύο φορές την ημέρα, αντιστοιχεί σε μέγιστη έκθεση (C_{max}) τρεις φορές μεγαλύτερη αυτής που επιτυγχάνεται στην υψηλότερη θεραπευτική δόση των καψακίων Detrusitol SR παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει αποδειχθεί. Δύο παιδιατρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές μελέτες, φάσης III, διάρκειας 12 εβδομάδων, διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας κάψουλες παρατεταμένης αποδέσμευσης, τολτεροδίνης. Μελετήθηκαν συνολικά 710 παιδιατρικοί ασθενείς (486 σε θεραπεία με τολτεροδίνη και 224 σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο) ηλικίας 5-10 χρόνων, με συχνουρία και ακράτεια ούρων από έπειξη. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, σε καμία από τις δύο μελέτες, ως προς την αλλαγή από την αρχική αξιολόγηση του συνολικού αριθμού των επεισοδίων ακράτειας ανά εβδομάδα (Βλ. παράγραφο 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ειδικά γι' αυτή τη σύνθεση: Η τολτεροδίνη απορροφάται ταχέως. Τόσο η τολτεροδίνη όσο και ο 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτης της φθάνουν τις μέγιστες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα σε διάστημα 1-3 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η ημιπερίοδος ζωής της τολτεροδίνης που χορηγείται ως δισκίο είναι περίπου 2-3 ώρες σε άτομα με έντονο μεταβολισμό και περίπου 10 ώρες σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό (με ανεπάρκεια του CYP2D6). Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνονται εντός 2 ημερών από τη χορήγηση των δισκίων.

Η τροφή δεν επηρεάζει την έκθεση σε μη δεσμευμένη τολτεροδίνη και στον ενεργό 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτη της στα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό, παρόλο που τα επίπεδα της τολτεροδίνης αυξάνουν όταν η ουσία αυτή λαμβάνεται με τροφή. Ομοίως δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές μεταβολές σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό.

Απορρόφηση: Μετά την από του στόματος χορήγηση η τολτεροδίνη υπόκειται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ που καταλύεται από το CYP2D6 και που έχει σαν

αποτέλεσμα το σχηματισμό του 5-υδροξυμεθυλο παραγώγου, ενός μείζονος φαρμακολογικά ισοδύναμου μεταβολίτη.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τολτεροδίνης είναι 17% στα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό, που αποτελούν την πλειονότητα των ασθενών και 65% σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό (με ανεπάρκεια CYP2D6).

Κατανομή: Η τολτεροδίνη και ο 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτης συνδέονται πρωταρχικά με το οροζοβλεννοειδές. Τα αδέσμευτα κλάσματα είναι 3,7% και 36% αντίστοιχα. Ο όγκος κατανομής της τολτεροδίνης είναι 113 L.

Αποβολή: Η τολτεροδίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ μετά την από του στόματος χορήγηση. Η κύρια μεταβολική οδός προάγεται με τη μεσολάβηση του πολυμορφικού ενζύμου CYP2D6 και οδηγεί στο σχηματισμό του 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτη. Περαιτέρω μεταβολισμός οδηγεί στο σχηματισμό του 5-καρβοξυλικού οξέος και N-απαλκυλιωμένου 5-καρβοξυλικού οξέος, που αντιστοιχούν στα 51% και 29% των μεταβολιτών που ανακτώνται στα ούρα, αντίστοιχα. Ένας υποπληθυσμός (περίπου 7%) στερείται της δράσης του CYP2D6. Η ταυτοποιημένη μεταβολική οδός γι' αυτά τα άτομα (ανεπαρκείς σε μεταβολισμό) είναι απαλκυλίωση μέσω CYP3A4 σε N-απαλκυλιωμένη τολτεροδίνη, η οποία δεν συμβάλλει στο κλινικό αποτέλεσμα. Ο υπόλοιπος πληθυσμός αναφέρεται ως άτομα με έντονο μεταβολισμό. Η συστηματική κάθαρση της τολτεροδίνης σε άτομα με έντονο μεταβολισμό είναι περίπου 30 L/ώρα. Σε άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό η μειωμένη κάθαρση οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της τολτεροδίνης στον ορό (περίπου 7-πλάσιες) ενώ παρατηρούνται αμελητέες συγκεντρώσεις του 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτη.

Ο 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά δραστικός και ισοδύναμος με την τολτεροδίνη. Λόγω των διαφορών της τολτεροδίνης και του 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτη της στα χαρακτηριστικά δέσμευσης με πρωτεΐνες, η έκθεση (AUC) σε μη δεσμευμένη τολτεροδίνη για άτομα με ανεπαρκή μεταβολισμό είναι όμοια με τη συνδυασμένη έκθεση σε μη δεσμευμένη τολτεροδίνη και στον 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτη για ασθενείς με δραστηριότητα του CYP2D6 που έχουν πάρει τα ίδια δοσολογικά σχήματα. Η ασφάλεια, η ανοχή, και η κλινική απόκριση είναι όμοιες ανεξάρτητα από το φαινότυπο.

Η εκπομπή ραδιενέργειας μετά από χορήγηση [¹⁴C] – τολτεροδίνης είναι περίπου 77% στα ούρα και 17% στα κόπρανα. Λιγότερο από το 1% της δόσης ανακτάται ως αμετάβλητο φάρμακο και περίπου 4% σαν 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτης. Ο καρβοξυλιωμένος μεταβολίτης και ο αντίστοιχος απαλκυλιωμένος μεταβολίτης αντιστοιχούν περίπου στο 51% και 29% της ανάκτησης στα ούρα αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική στα όρια της θεραπευτικής δοσολογίας.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Ηπατική ανεπάρκεια: Περίπου διπλάσια έκθεση σε αδέσμευτη τολτεροδίνη και στον 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτη παρατηρείται σε άτομα με κίρρωση του ήπατος (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια: Η μέση έκθεση σε αδέσμευτη τολτεροδίνη και στον 5-υδροξυμεθυλο μεταβολίτη είναι διπλάσια σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση ινουλίνης GFR ≤ 30ml/λεπτό). Τα επίπεδα άλλων μεταβολιτών στο πλάσμα ήταν σαφώς (έως 12 φορές) αυξημένα σ' αυτούς τους ασθενείς. Η κλινική σημασία της αυξημένης έκθεσης σε αυτούς τους μεταβολίτες είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν στοιχεία στην ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η έκθεση στη φαρμακολογικά δραστική ουσία σε mg ανά δόση είναι παρόμοια σε ενηλίκους και εφήβους. Η μέση έκθεση στη φαρμακολογικά δραστική ουσία σε mg ανά δόση είναι περίπου 2 φορές υψηλότερη σε παιδιά μεταξύ 5-10 χρόνων απ' ότι σε ενηλίκους (βλ. Παραγράφους 4.2 και 5.1).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις μελέτες τοξικότητας, γενοτοξικότητας, καρκινογένεσης και φαρμακολογικής ασφάλειας δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική δράση, εκτός από εκείνες που σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου.

Μελέτες αναπαραγωγής έχουν διεξαχθεί σε ποντίκια και κουνέλια.

Στα ποντίκια, δεν προέκυψε καμία επίδραση της τολτεροδίνης στη γονιμότητα ή στην αναπαραγωγική λειτουργία. Η τολτεροδίνη προκάλεσε θάνατο του εμβρύου και ανωμαλίες στο έμβρυο σε εκθέσεις στο πλάσμα 20 (C_{max} ή AUC) ή 7 φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε ανθρώπους υπό θεραπεία.

Στα κουνέλια δεν παρατηρήθηκε πρόκληση ανωμαλιών στο έμβρυο, ωστόσο οι μελέτες διεξήχθησαν με έκθεση στο πλάσμα 20 (C_{max} ή AUC) ή 3 φορές υψηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους υπό θεραπεία.

Η τολτεροδίνη, καθώς και οι δραστικοί της μεταβολίτες, παρατείνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας (επαναπόλωση 90%) στις ίνες του ρυκκίνης των σκύλων (14-75 φορές τα θεραπευτικά επίπεδα) και παρεμποδίζουν το ρεύμα K^+ σε διαύλους κλωνοποιημένου ανθρώπινου γονιδίου hERG (ether-a-go-go-related gene) (0,5-26,1 φορές τα θεραπευτικά επίπεδα). Σε σκύλους παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT μετά την εφαρμογή της τολτεροδίνης και των δραστικών της μεταβολιτών (3,1-61,0 φορές τα θεραπευτικά επίπεδα). Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Cellulose, microcrystalline
Calcium hydrogen phosphate dihydrate
Sodium starch glycollate (Type B)
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Επικάλυψη με υμένιο:

Κόκκοι επικάλυψης που περιέχουν:
Hypromellose
Cellulose, microcrystalline
Stearic acid
Titanium dioxide E171

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες (blisters) από PVC/PVDC και αλουμινόφυλλο με θερμοκολλητικό επικάλυμμα PVDC ή σε φιάλες από HDPE με πώματα από LDPE.

Μεγέθη συσκευασίας: Τα δισκία Detrusitol διατίθενται σε κυψέλες (blisters) των 2x10, 3x10, 5x10 και 10x10 δισκίων, 1x14, 2x14 και 4x14 δισκίων, 280 και 560 δισκίων και σε φιάλες των 60 και 500 δισκίων.

Μπορεί να μη διατεθούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas AE
Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό, 154 51
Τηλ: +30 210 67 85 800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

27936/97/16.2.98

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16/2/98
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 7/3/2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2010