

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolterodine Accord 1 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Tolterodine Accord 2 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 mg: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg tolterodiintartraati, mis vastab 0,68 mg tolterodiinile.

2 mg: Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg tolterodiintartraati, mis vastab 1,37 mg tolterodiinile.

INN. *Tolterodinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

1 mg: Valge või tuhmvalge ümmargune kaksikkumer, ligikaudu 6,35 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „S16“ ja mille teine külg on sile.

2 mg: Valge või tuhmvalge ümmargune kaksikkumer, ligikaudu 6,35 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „S042“ ja mille teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Ärritusinkontinentsi ja/või suurenenud urineerimissageduse ja uriinipakitsuse sümptomaatiline ravi üliaktiivse põie sündroomiga patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

*Täiskasvanud (kaasa arvatud eakad):*

Soovitav annus on 2 mg kaks korda ööpäevas, välja arvatud maksafunktsiooni häirega või raske neerufunktsiooni häirega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] <30 ml/min) patsientidel, kelle puhul on soovitatavaks annuseks 1 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4). Probleemsete kõrvaltoimete puhul võib annust vähendada 2 mg-lt 1 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Pärast 2...3 kuud tuleb ravitoimet uuesti hinnata (vt lõik 5.1).

*Lapsed:*

Lastel ei ole Tolterodine Accord'i efektiivsust demonstreeritud (vt lõik 5.1). Seepärast pole Tolterodine Accord lastele soovitatav.

### 4.3 Vastunäidustused

Tolterodiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- kusepeetus,
- ravimata suletudnurga glaukoom,
- *myasthenia gravis*,
- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes,
- raske haavandiline koliit,
- toksiline megakoolon.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tolterodiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb:

- märkimisväärne põie väljutustrakti obstruktsioon, mille korral tekib kusepeetuse oht,
- seedetrakti obstruktiivsed haigused, nt *pylorus* 'e stenoos,
- neerukahjustus (vt lõik 4.2),
- maksahaigus (vt lõigud 4.2 ja 5.2),
- autonoomne neuropaatia,
- *hiatus hernia*,
- seedetrakti peristaltika vähenemise risk.

Toimeainet kiiresti vabastavate tolterodiini tablettide korduval suukaudsel manustamisel ööpäevastes annustes 4 mg (terapeutiline) ja 8 mg (supraterapeutiline) ilmnes QTc intervalli pikenemine (vt lõik 5.1).

Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole selge ning sõltub patsientide individuaalsetest riskiteguritest ja olemasolevatest eelsoodumustest. Tolterodiini tuleb ettevaatusega kasutada QT-intervalli pikenemise riskiteguritega patsientidel, sh:

- kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine;
- elektrolüütide tasakaalu häired, nagu hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia;
- bradükardia;
- teatud olemasolevad südamehaigused (nt kardiomüopaatia, müokardi isheemia, arütmia, südame paispuudulikkus);
- QT-intervalli teadaolevalt pikendavate ravimite samaaegne manustamine, sh IA klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid) ja III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumid.

See kehtib eelkõige tugevate CYP3A4 inhibiitorite puhul (vt lõik 5.1). Vältida tuleb samaaegset ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Nagu kõikide ebastabiilse põie raviviiside korral, tuleb enne ravi alustamist kaaluda kusepidamatuse ja suurenenud urineerimissageduse orgaaniliste põhjuste võimalused.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne süsteemne ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega – nagu makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin ja klaritromütsiin), seenevastased ained (nt ketokonasool ja itrakonasool) ning proteaasi inhibiitorid – ei ole soovitatav tolterodiini kontsentratsiooni suurenemise tõttu seerumis aeglastel CYP2D6 metaboliseerijatel koos (järgneva) üleannustamise riskiga (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi teiste ravimitega, millel on antimuskariinsete omadused (nagu amantadiin, mõned antihistamiinikumid, fenotiasiin-antipsühhootikumid ja tritsüklilised antidepressandid), võib viia tolterodiini terapeutilise toime tugevnemise ja kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni. Vastupidiselt eelnevale võib tolterodiini terapeutiline toime nõrgeneda muskariinsete koliinergiliste retseptorite agonistide samaaegsel manustamisel. Antimuskariinsete ainete poolt põhjustatud mao motoorika vähenemine võib mõjutada teiste ravimite imendumist.

Prokineetiliste ravimite, nagu metoklopramiidi, domperidooni ja tsisapriidi toime võib tolterodiini mõjul väheneda.

Samaaegne ravi fluoksetiiniga (tugev CYP2D6 inhibiitor) ei põhjusta kliiniliselt olulist koostoimet, kuna tolterodiin ja tema CYP2D6-sõltuv metaboliit 5-hüdroksümetüültolterodiin on samasuguse tugevusega.

Ravimite koostoimeuuringutes ei ole ilmnenud koostoimeid varfariini või kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega (etünnüülöstradiool/levonorgestrel).

Kliiniline uuring on näidanud, et tolterodiin ei ole CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 või 1A2 metaboolne inhibiitor. Seetõttu ei ole manustamisel kombinatsioonis tolterodiiniga oodata nende isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Tolterodiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu ei soovitata Tolterodine Accord'i raseduse ajal kasutada.

##### Imetamine

Puuduvad andmed tolterodiini eritumise kohta inimese rinnapiima. Tolterodiini kasutamisest tuleb imetamise ajal hoiduda.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna see ravim võib põhjustada akommodatsioonihäireid ja mõjutada patsiendi reaktsioonikiirust, võib halveneda autojuhtimise ja masinatega töötamise võime.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Oma farmakoloogilise toime tõttu võib tolterodiin põhjustada kergeid kuni mõõdukaid antimuskariinseid toimeid, nagu suukuivus, düspepsia ja silmade kuivus.

Järgnevas tabelis on toodud andmed, mis on saadud tolterodiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime oli suukuivus, mida esines 35%-l tolterodiini õhukese polümeerikattega tablettidega ravitud patsientidest ja 10%-l platseebot saanud patsientidest. Väga sageli täheldati ka peavalu, mida esines 10,1%-l tolterodiini õhukese polümeerikattega tablettidega ravitud patsientidest ja 7,4%-l platseebot saanud patsientidest.

	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Bronhiit		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, täpsustamata	Anafülaktoidsed reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired			Närvilisus	Segasus, hallutsinatsioonid, desorientatsioon
Närvisüsteemi häired	Peavalud	Pearinglus, somnolentsus, paresteesia	Mäluhäired	
Silma kahjustused		Silmade kuivus, nägemishäired, sh akommodatsioonihäired		
Kõrva ja		Vertiigo		

labürindi kahjustused				
Südame häired		Südamepekslemine	Tahhükardia, südamepuudulikkus, arütmia	
Vaskulaarsed häired				Nahaõhetus
Seedetrakti häired	Suukuivus	Düspepsia, kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, oksendamine, kõhulahtisus	Gastroösofageaalne refluks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Naha kuivus		Angioödeem
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria, kusepeetus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, rindkerevalu, perifeersed tursed		
Uuringud		Kehakaalu tõus		

Kui tolterodiinravi alustati patsientidel, kes võtsid dementsuse raviks koliinesteraasi inhibiitoreid, täheldati dementsuse sümptomite (nt segasus, desorientatsioon, luulud) süvenemist.

#### Lapsed

Kahes 12 nädala jooksul läbi viidud III faasi randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimedas uuringus, kuhu oli kaasatud kokku 710 last, oli kuseteede infektsioonide, kõhulahtisuse ja käitumishäiretega patsientide osakaal suurem tolterodiinirühmas võrreldes platseeborühmaga (kuseteede infektsioonid: tolterodiin 6,8%, platseebo 3,6%; kõhulahtisus: tolterodiin 3,3%, platseebo 0,9%; käitumishäired: tolterodiin 1,6%, platseebo 0,4%) (vt lõik 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Kõige suurem tolterodiini L-tartraadi annus, mida anti vabatahtlikele, oli 12,8 mg üksikannusena. Kõige raskemateks esinenud kõrvaltoimeteks olid akommodatsioonihäired ja urineerimisraskused.

Tolterodiini üleannustamise korral tuleb patsiendile teha maoloputus ja manustada aktiivsütt.

Ravi on sümptomaatiline:

- Rasked tsentraalsed antikoliinergilised toimed (st hallutsinatsioonid, tugev erutus): füsostigmiin.
- Krambid või väljendunud erutus: bensodiasepiinid.
- Hingamispuudulikkus: kunstlik hingamine.
- Tahhükardia: beetablokaatorid.
- Kusepeetus: kateteriseerimine.
- Müdriaas: pilokarpiini silmatilgad ja/või paigutada patsient pimedasse ruumi.

QT-intervalli pikenedamist täheldati siis, kui tolterodiini kiiresti vabastavaid tablette manustati nelja päeva jooksul ööpäevases koguanuses 8 mg (toimeainet kiiresti vabastavate tablettide kahekordne

soovitav ööpäevane annus, mille puhul maksimaalne ekspositsioon toimeainele on samaväärne kolmekordse maksimaalse ekspositsiooniga, mida täheldati toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite puhul). Tolterodiini üleannustamise korral tuleb rakendada standardseid QT-intervalli pikenemise raviks kasutatavaid toetavaid meetmeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kuseteede spasmodilüütikumid,  
ATC-kood: G04BD07

Tolterodiin on spetsiifiline muskariinergiliste retseptorite konkureeriv antagonist, mille selektiivsus on *in vivo* tugevam kusepõie kui süljenäärmete suhtes. Ühel tolterodiini metaboliitidest (5-hüdroksümetüülderivaat) on tolterodiinile sarnased farmakoloogilised omadused. Kiiretel metaboliseerijatel annab see metaboliit märkimisväärse osa preparaadi terapeutilisest toimest (vt lõik 5.2).

Ravitoimet võib oodata 4 nädala jooksul.

*Ravitoime tolterodiini kasutamisel annuses 2 mg kaks korda ööpäevas pärast vastavalt 4 ja 12 nädalat võrreldes platseeboga (kombineeritud andmed). Absoluutarvuline muutus ja protsentuaalne muutus algväärtuse suhtes.*

Muutuja	4-nädalased uuringud			12-nädalased uuringud		
	Tolterodiin 2 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Statistiline olulisus vs. platseebo	Tolterodiin 2 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Statistiline olulisus vs. platseebo
Urineerimiste arv 24 tunni kohta	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Inkontinentsi episoodide arv 24 tunni kohta	-1,3 (-38%) n=288	-1 (-26%) n=151	m.o.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Keskmine uriinihulga suurenemine ühe urineerimise kohta (ml)	25 (+17%) n=385	12 (+8%) n=185	***	35 (+22%) n=354	10 (+6%) n=176	***
Patsientide arv, kellel ravi järgselt ei olnud põieprobleeme üldse või oli neid vähe (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	m.o.

m.o.=mitteoluline; \*=p<0,05; \*\*= p<0,01; \*\*\*= p<0,001

Tolterodiini toimet hinnati patsientidel, kelle urodünaamikat uuriti enne ravi alustamist ja kes, sõltuvalt urodünaamilise uuringu tulemustest, lülitati kas urodünaamiliselt positiivsesse (motoorne urineerimistung) või urodünaamiliselt negatiivsesse (sensoorne urineerimistung) gruppi. Mõlemas grupis said patsiendid randomiseeritult tolterodiinravi või platseebot. Uuring ei andnud veenvaid tõendeid selle kohta, et tolterodiini toime ületab sensoorse urineerimistungiga patsientidel platseebo toimet.

Tolterodiini kliinilist toimet QT-intervallile uuriti EKG-de põhjal, mis saadi rohkem kui 600 patsiendilt, kaasa arvatud eakatelt ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidelt. Platseebo- ja ravirühmade vahel ei täheldatud QT-intervalli muutuste osas olulisi erinevusi.

Tolterodiini toimet QT-intervalli piknemisele uuriti 48 tervel meessoost ja naissoost vabatahtlikul vanuses 18...55 aastat. Uuritavatele manustati toimeainet kiiresti vabastavaid tolterodiini tablette annustes 2 mg kaks korda ööpäevas ja 4 mg kaks korda ööpäevas. Tolterodiini maksimaalse kontsentratsiooni (1 tunni möödudes) juures täheldatud tulemused (Fridericia valemiga korrigeeritud) näitasid, et keskmiselt pikeneb QTc intervall 5,0 msek ja 11,8 msek, kui tolterodiini manustatakse vastavalt annustes 2 mg kaks korda ööpäevas ja 4 mg kaks korda ööpäevas, ning 19,3 msek moksifloksatsiini puhul (400 mg), mida kasutati aktiivse sisemise kontrollina. Farmakokineetilisel/farmakodünaamilisel mudelil põhineva hinnangu kohaselt on QTc intervalli pikene mine aeglastel metaboliseerijatel (CYP2D6 puudulikkus), keda raviti tolterodiiniga annuses 2 mg kaks korda ööpäevas, võrreldav piknemisega, mida täheldati 4 mg kaks korda ööpäevas saanud kiiretel metaboliseerijatel. Kummagi tolterodiini annuse puhul ei ületanud ühelgi uuritava (sõltumata metaboolsest profiilist) absoluutne QTcF 500 msek ning ei esinenud üle 60 msek-ist muutust võrreldes algtasemega, mida loetakse erilist tähelepanu vääriivate juhtumite künniseks. 4 mg manustamisel kaks korda ööpäevas on maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) kolm korda suurem tolterodiini SR kapslite suurima terapeutilise annuse manustamisel saavutatavast.

### Lapsed

Efektiivsust ei ole laste puhul demonstreeritud. Kahes 12 nädala jooksul läbi viidud III faasi randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpimedas laste uuringus kasutati tolterodiini toimeainet prolongeeritud vabastavaid kapsleid. Kokku uuriti 710 last (486-le manustati tolterodiini ja 224-le platseebot) vanuses 5...10 aastat, kes urineerisid sageli või kellel esines kusepidamatus. Kummagi uuringus ei täheldatud kahe rühma vahel olulisi erinevusi ühe nädala jooksul täheldatud kusepidamatuse episoodide esinemissageduse muutuse osas võrreldes algväärtusega (vt lõik 4.8).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Antud preparaadile iseloomulikud farmakokineetilised omadused:

Tolterodiin imendub kiiresti. Nii tolterodiin kui ka 5-hüdroksümetüülmetaboliit saavutavad maksimaalse kontsentratsiooni seerumis 1...3 tunni jooksul pärast manustamist. Tabletinä manustatud tolterodiini poolväärtusaeg on 2...3 tundi kiiretel ja ligikaudu 10 tundi aeglastel metaboliseerijatel (puudub CYP2D6). Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse 2 päeva jooksul pärast tablettide manustamist. Toit ei mõjuta kiiretel metaboliseerijatel seondumata tolterodiini ja aktiivse 5-hüdroksümetüülmetaboliidi ekspositsiooni, kuigi tolterodiini kontsentratsioon suureneb toiduga samaaegsel manustamisel. Kliiniliselt olulisi muutusi ei ole tõenäoliselt oodata ka aeglastel metaboliseerijatel.

### Imendumine:

Pärast suukaudset manustamist läbib tolterodiin CYP2D6 poolt katalüüsitud esmase maksapassaaži, mille tulemusena moodustub 5-hüdroksümetüülmetaboliit, mis on põhiline farmakoloogiliselt samaväärse toimega metaboliit.

Tolterodiini absoluutne biosaadavus on 17% kiiretel metaboliseerijatel (enamus patsientidest) ja 65% aeglastel metaboliseerijatel (puudub CYP2D6).

### Jaotumine:

Tolterodiin ja 5-hüdroksümetüülmetaboliit seonduvad eelkõige orosomukoidiga. Seondumata fraktsioonid moodustavad vastavalt 3,7% ja 36%. Tolterodiini jaotusruumala on 113 l.

### Eritumine:

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub tolterodiin ulatuslikult maksas. Primaarset metaboolset teed vahendab polümorfne ensüüm CYP2D6 ja selle tulemusena tekib 5-hüdroksümetüülmetaboliit. Edasine metabolism viib 5-karboksüülhappe ja N-dealküülitud 5-karboksüülhappe metaboliitide

tekkimiseni, mis moodustavad uriinis avastatud metaboliitidest vastavalt 51% ja 29%. Teatud osal (ligikaudu 7%) populatsioonist puudub CYP2D6 aktiivsus. Nendel isikutel (aeglastel metaboliseerijad) on kindlakstehtud metabolismi teeks dealküülimine CYP3A4 kaudu N-dealküülitud tolterodiiniks, mis ei mõjuta kliinilist toimet. Ülejäänud populatsiooni nimetatakse kiireteks metaboliseerijateks. Kiiretel metaboliseerijatel on tolterodiini süsteemne kliirens ligikaudu 30 l/h. Aeglastel metaboliseerijatel viib vähenenud kliirens tolterodiini oluliselt suuremate kontsentratsioonideni seerumis (ligikaudu 7 korda suuremad), kuid 5-hüdroksümetüülmetaboliidi kontsentratsioonid on ebaolulised.

5-hüdroksümetüülmetaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne ja tolterodiiniga samaväärse toimega. Erinevuste tõttu tolterodiini ja 5-hüdroksümetüülmetaboliidi valkudega seonduvuses on aeglastel metaboliseerijatel seonduvata tolterodiini ekspositsioon (AUC) sarnane seonduvata tolterodiini ja 5 hüdroksümetüülmetaboliidi kombineeritud ekspositsiooniga aktiivse CYP2D6-ga patsientidel, kui ravimit manustatakse sama annustamis skeemi järgi. Ohutus, talutavus ja kliiniline ravivastus on sarnased, sõltumata fenotüübist.

Radioaktiivsuse eritumine pärast [<sup>14</sup>C]-tolterodiini manustamist on ligikaudu 77% ulatuses uriiniga ning 17% ulatuses roojaga. Alla 1% manustatud annusest eritub muutumatul kujul ning ligikaudu 4% 5-hüdroksümetüülmetaboliidina. Karboksüleeritud metaboliit ja vastav dealküülitud metaboliit moodustavad ligikaudu 51% ja 29% uriinis leiduvatest metaboliitidest.

Terapeutilises annusevahemikus on farmakokineetika lineaarne.

#### Patsientide erirühmad:

##### Maksafunktsiooni häired:

Maksatsirroosiga patsientidel on täheldatud ligikaudu kaks korda suuremat seonduvata tolterodiini ja 5-hüdroksümetüülmetaboliidi ekspositsiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### Neerufunktsiooni häired:

Raske neerukahjustusega (inuliini kliirens GFR  $\leq$  30 ml/min) patsientidel on seonduvata tolterodiini ja 5-hüdroksümetüülmetaboliidi keskmine ekspositsioon kahekordistunud. Nendel patsientidel olid teiste metaboliitide plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt (kuni 12-kordselt) tõusnud. Nende metaboliitide ekspositsiooni suurenemise kliiniline tähtsus pole teada. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### Lapsed:

Ekspositsioon toimeainele (arvestuses mg annuse kohta) on täiskasvanutel ja noorukitel sarnane. Võrreldes täiskasvanutega on lastel vanuses 5...10 aastat keskmine ekspositsioon toimeainele (arvestuses mg annuse kohta) ligikaudu kaks korda suurem (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja farmakoloogilise ohutuse uuringutes kliiniliselt olulisi toimeid ei leitud, välja arvatud need, mis on seotud ravimi farmakoloogilise toimega.

Reproduktsooniuringud on läbi viidud hiirte ja küülikutega.

Hiirtel ei avaldanud tolterodiin mõju fertiilsusele ega reproduktiivsele funktsioonile. Tolterodiin kutsus esile embrüo surma ja vääringud plasmakontsentratsioonide juures ( $C_{max}$  või AUC), mis olid 20 või 7 korda suuremad kui ravi saavatel inimestel.

Küülikutel vääringuid ei esinenud, kuid uuringud viidi läbi 20 või 3 korda suuremate plasma ekspositsiooni väärtuste juures ( $C_{max}$  või AUC), kui on oodatav ravi saavatel inimestel.

Tolterodiin, nagu ka selle aktiivsed metaboliidid inimesel, pikendavad aktsioonipotentsiaali kestust (90% repolarisatsioon) koera Purkinje kiududes (terapeutilistest tasemetest 14...75 korda suurem) ja blokeerivad K<sup>+</sup>-voolu kloonitud inimese hERG-geeni kanalites (terapeutilistest tasemetest 0,5...26,1

korda suurem). Koertel on leitud QT-intervalli pikenemist pärast tolterodiini ja selle metaboliitide manustamist (terapeutilistest tasemetest 3,1...61,0 korda suurem). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos pH 102  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

#### Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 8000  
Talk (E553b)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC – Alu blister

Blisterpakendid sisaldavad:

- 14 õhukese polümeerikattega tabletti (1 blister 14 tabletiga)
- 28 õhukese polümeerikattega tabletti (2 blistrit 14 tabletiga)
- 56 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blistrit 14 tabletiga)
- 20 õhukese polümeerikattega tabletti (2 blistrit 10 tabletiga).
- 30 õhukese polümeerikattega tabletti (3 blistrit 10 tabletiga või 2 blistrit 15 tabletiga).
- 60 õhukese polümeerikattega tabletti (6 blistrit 10 tabletiga või 4 blistrit 15 tabletiga).
- 90 õhukese polümeerikattega tabletti (9 blistrit 10 tabletiga või 6 blistrit 15 tabletiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,



North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,  
Ühendkuningriik.

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

1 mg: 648309

2 mg: 648409

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud juunis 2014**