

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Uroflow 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Uroflow 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Uroflow 2 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 2 mg tolterodiintartraati, mis on võrdne 1,37 mg tolterodiiniga.

Uroflow 4 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 4 mg tolterodiintartraati, mis on võrdne 2,74 mg tolterodiiniga.

INN. *Tolterodinium*

Iga 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 32,704...34,496 mg laktoosmonohüdraati.

Iga 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 65,408...68,992 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.

Läbipaistmatu roheline želatiinkapsel, suurus 1, sisaldab kahte valget, ümmargust kaksikkumerat kaetud tabletti.

Läbipaistmatu helesinine želatiinkapsel, suurus 1, sisaldab nelja valget, ümmargust kaksikkumerat kaetud tabletti.

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 (sh eakad):

Soovitav annus on 4 mg üks kord ööpäevas, v.a raske maksa- või neerufunktsioonihäirega (GFR $\leq$ 30 ml/min) patsientidel, kellel soovitatav annus on 2 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Ebameeldivate kõrvaltoimete puhul võib annust vähendada 4 mg-lt 2 mg-ni üks kord ööpäevas. Toimeainet prolongeeritult vabastavaid kõvakapsleid võib võtta ilma või koos toiduga ja neelata tervelt alla.

2...3 kuu pärast tuleb ravitoimet uuesti hinnata (vt lõik 5.1).

Lapsed:

Tolterodiini ohutust ja efektiivsust laste puhul pole seni veel kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Seepärast pole tolterodiin lastele soovitatav.

4.3 Vastunäidustused

Tolterodiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- uriini retentsioon,
- ravimata suletud nurga glaukoom,
- *Myasthenia gravis*,
- 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 uriini retentsiooni oht,
- gastrointestinaaltrakti obstruktiivsed haigused, nt *pyloruse* stenoos,
- neerukahjustus (vt lõik 4.2),
- maksahaigus (vt lõigud 4.2 ja 5.2),
- autonoomne neuropaatia,
- *hiatus hernia*,
- langenud gastrointestinaalse liikuvuse risk.

Toimeainet kiirelt vabastavate tolterodiini tablettide mitmekordsel suukaudsel manustamisel ööpäevastes koguannustes 4 mg (terapeutiline) ja 8 mg (supraterapeutiline) näidati QTc intervalli pikenemist (vt lõik 5.1). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole selge ja sõltub patsientide individuaalsetest riskiteguritest ja olemasolevatest soodumustest.

Tolterodiini tuleb ettevaatusega kasutada QT-intervalli pikenemise riskiteguritega patsientidel, sh:

- kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine;
- häired elektrolüütide tasakaalus, 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 kõigi ebastabiilse põie raviviiside korral, tuleb enne ravi alustamist kaaluda ka sagedase ja tungiva urineerimise orgaaniliste põhjuste võimalust.

See ravim sisaldab ligikaudu 67,2 mg laktoosi (33,6 mg glükoosi ja 33,6 mg galaktoosi) annuses. Seda peab arvesse võtma suhkurtõvega patsientide korral. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidefitsiidi või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab 0,00404 mmol (või 0,092988 mg) naatriumi annuses. Sellega peavad arvestama kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevad patsiendid.

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 antiproteaasid – pole soovitatav suurenenud tolterodiini seerumkontsentratsiooni tõttu aeglastel CYP2D6 metaboliseerijatel koos (järgneva) üleannustamise riskiga (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi teiste ravimitega, millel on tugevad antimuskariinsed omadused, võib viia enam väljendunud terapeutilise efekti ja kõrvaltoimete tugevnemisele. Vastupidiselt eelnevale võib tolterodiini terapeutiline efekt nõrgeneda samaaegsel muskariinsete kolinergiliste retseptorite agonistide manustamisel.

Prokineetiliste ravimite nagu metoklopramiid ja tsisapriid 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.

Koostoimete uuringud ei ole näidanud koostoimeid varfariini või kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega (etünnüloöstradiool/levonorgestreel).

Kliiniline uuring on näidanud, et tolterodiin ei ole CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 või 1A2 metaboolne inhibiitor. Seetõttu pole manustamisel kombinatsioonis tolterodiiniga oodata nende isoensüümsüsteemide poolt metaboliseeritavate ravimite plasmatasemete tõusu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed tolterodiini kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele pole teada. Seetõttu ei tohi ravimit raseduse ajal kasutada

Imetamine

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

Fertiilsus

Uuringuid toimest fertiilsusele ei ole saadaval.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna see ravim võib põhjustada akommodatsioonihäireid ning mõjutada reaktsiooniaega, võib halveneda võime juhtida autot ja töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemide ja esinemissageduste kaupa järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $<1/1000$), väga harv ($<1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Allolevas tabelis on toodud andmed, mis on saadud tolterodiini kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli suukuivus, mis esines 23,4 % pika toimeajaga tolterodiiniga ravitud patsientidest ja 7,7 % platseebo-ravitud patsientidest.

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sinusiit		

Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus (täpsustamata)	Anafülaktoidsed reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired			Närvilisus	Segasus, hallutsinatsioonid, desorientatsioon
Närvisüsteemi häired		Pearinglus, unisus, peavalu	Paresteesia, mäluhäired	
Silma kahjustused		Silmade kuivus, nägemishäired (k.a akommodatsioonihäired)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Südame häired			Palpitatsioonid, südamepuudulikkus, arütmia	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired				Õhetus
Seedetrakti häired	Suukuivus	Düspepsia, kõhukinnisus, kõhuvalu, puhitus, kõhulahtisus		Gastroösofageaalne refluks, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Angioödeem, nahakuivus
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria	Kusepeetus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, perifeersed tursed	Valu rindkeres	

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

Lapsed

Üle 12-nädala kestnud ja 710 lapspatsienti hõlmanud kahes lastega läbiviidud III faasi randomiseeritud platseeboga kontrollitud topeltpimeuuringus oli kuseteede infektsiooni, diarröa ja ebatavalise käitumisega patsientide hulk tolterodiiniga ravitute grupis suurem kui platseebogrupis (kuseteede infektsioonid: tolterodiin 6,8 %, platseebo 3,6 %; diarröa: tolterodiin 3,3 %, platseebo 0,9 %; ebatavaline käitumine: tolterodiin 1,6 %, platseebo 0,4 %) (vt lõik 5.1).

4.9 Üleannustamine

Kõige suurem tolterodiinvesiniktartraadi üksikannus, mida anti vabatahtlikele, oli 12,8 mg. Kõige raskemateks esinenud kõrvaltoimeteks olid akommodatsioonihäired ja urineerimisraskused. Tolterodiini üleannustamise korral tuleb patsiendile teha maoloputus ja anda aktiivsütt.

Ravi on sümptomaatiline:

- Risked tsentraalsed antikolinergilised toimed (nt hallutsinatsioonid, tugev erutus): raviks füsostigmiin.
- Krambid või väljendunud erutus: raviks bensodiasepiinid.
- Hingamispuudulikkus: raviks kunstlik hingamine.
- Tahhükardia: raviks beeta-adrenoblokaatorid.
- Uriini retentsioon: raviks kateteriseerimine.
- Müdriaas: raviks pilokarpiini silmatilgad ja/või paigutada patsient pimedasse ruumi.

QT intervalli pikenemist täheldati ööpäevase koguanuse 8 mg manustamise korral 4 päeva jooksul tolterodiini kiire vabanemisega tablettidena (toimeainet kiiresti vabastavate tablettide kahekordne soovitatav ööpäevane annus, mille puhul maksimaalne ekspositsioon toimeainele on samaväärne kolmekordse maksimaalse ekspositsiooniga, mida täheldati toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite puhul). Tolterodiini üleannustamisel tuleb rakendada QT-intervalli pikenemise puhul kasutatavaid tavapäraseid toetavaid ravimeetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: urogenitaalsüsteem ja suguhormoonid, kuseteede spasmolüütikumid
ATC-kood: G04BD07

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

Raviefekti võib oodata 4 nädala jooksul.

III faasi programmis oli primaarseks tulemusnäitajaks inkontinentsi episoodide langetamine nädalas ja sekundaarne tulemusnäitaja oli urineerimiskordade vähendamine 24 tunni jooksul ning keskmise urineerimisekorra mahu suurenemine. Need parameetrid on toodud alljärgnevas tabelis.

Raviefekt toimeainet prolongeeritult vabastava 4 mg tolterodiini manustamisel üks kord päevas, pärast 12 ravinädalat. Absoluutne ja suhteline muutus võrreldes algväärtusega. Ravi erinevus tolterodiin vs platseebo: vähimruutude hinnanguline keskmine muutus, 95% usaldusintervall.

	Tolterodiini pika toimeajaga ravimvorm 4 mg üks kord ööpäevas (n=507)	Platseebo (n=508)	Ravi erinevus vs platseebo: keskmine muutus ja 95% CI	Statistiline olulisus vs. platseebo (p-väärtus)
Inkontinentsi episoodide arv nädalal	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Urineerimiste arv 24 tunni kohta	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Keskmine maht ühe urineerimise kohta (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97.5% usaldusintervall vastavalt Bonferroni'le

Pärast 12-nädalast ravi teatas 23,8% (121/507) patsienti 4 mg pika toimeajaga tolterodiini grupi ja 15,7% (80/508) platseebogrupi patsientidest, et neil subjektiivsed kusepõie kaebused puudusid või olid need minimaalsed.

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 randomiseeritud 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, kelle hulka kuulusid ka eakad ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsiendid. Platseebo- ja ravirühmade vahel ei täheldatud QT-intervallide muutuste osas olulisi erinevusi.

Tolterodiini toimet QT-intervalli piknemisele uuriti täiendavalt 48 tervel meessoost ja naissoost vabatahtlikul vanuses 18...55 aastat. Uuritavatele manustati toimeainet kiirelt 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 pikeneb QTc intervall aeglastel metaboliseerijatel (CYP2D6 puudulikkus), keda ravitakse tolterodiiniga annustes 2 mg kaks korda ööpäevas. See pikenedamine on võrreldav pikenedamisega, mida täheldati kiiretel metaboliseerijatel, kellele manustati ravimit annuses 4 mg kaks korda ööpäevas. Kummagi tolterodiini annuse puhul ei ületanud ühelgi uuritava (sõltumata metaboolsest profiilist) absoluutne QTcF 500 msek ega polnud 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 Uroflow 4 mg pika toimeajaga kapslite suurima terapeutilise annuse manustamisel saavutatavast.

Lapsed

Ravimi efektiivsust lastel ei ole näidatud. Üle 12-nädala kestnud kahes lastega läbiviidud III faasi randomiseeritud, platseeboga kontrollitud topeltpimeuuringus kasutati tolterodiini prolungeeritud vabanemisega kapsleid. Kokku uuriti 710 uriinipakitsuse ja suurenenud urineerimissagedusega pediaatrilist patsienti vanuses 5...10 aastat (486 tolterodiini grupis ja 224 platseebo grupis).

Kummaski uuringus ei täheldatud olulisi muutusi kahe grupi vahel inkontinentsi episoodide arvus ühe nädala jooksul võrreldes algväärtusega (vt lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Käesolevale preparaadile iseloomulikud farmakokineetilised omadused

Tolterodiini toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid tagavad toimeaine aeglasema vabanemise kui kiire toimega kapslitest. Selle tulemusel täheldatakse maksimaalse kontsentratsiooni saabumist seerumis 4 (2...6) tunni jooksul pärast kapslite manustamist. Tolterodiini ligikaudne poolväärtusaeg manustamisel kapslitena on ligikaudu 6 tundi kiiretel ja ligikaudu 10 tundi aeglastel metaboliseerijatel (kellel puudub CYP2D6). Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse 4 päeva jooksul pärast tablettide manustamist.

Toit ei avalda mõju kapslite biosaadavusele.

Imendumine:

Pärast suukaudset manustamist allub tolterodiin CYP2D6 poolt katalüüsitud esmase passaaži metabolismile maksas, mille tulemusena moodustub 5-hüdroksümetüülmetaboliit, mis on peamine farmakoloogiliselt samaväärne metaboliit. Tolterodiini absoluutne biosaadavus on 17% kiiretel metaboliseerijatel (enamus patsientidest) ja 65% aeglastel metaboliseerijatel (kellel puudub CYP2D6).

Jaotumine:

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

Eliminatsioon:

Tolterodiin metaboliseeritakse pärast suukaudset manustamist 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 moodustumiseni, mis moodustavad uriinis avastatud metaboliitidest vastavalt 51% ja 29%. Populatsiooni alamgrupis (ligikaudu 7%) puudub CYP2D6 aktiivsus. Nendel isikutel (aeglased metaboliseerijad) on kindlaks tehtud metabolismi teeks dealküülimine CYP3A4 kaudu N-dealküülitud tolterodiinini, 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 oluliselt suuremate tolterodiini seerumikontsentratsioonideni (ligikaudu 7 korda suuremad), ent sealjuures on 5-hüdroksümetüülmetaboliidi kontsentratsioonid praktiliselt määramatud.

5-hüdroksümetüülmetaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne ja võrdne tolterodiiniga. Erinevuste tõttu tolterodiini ja 5-hüdroksümetüülmetaboliidi valke siduvates omadustes on aeglastel metaboliseerijatel ekspositsioon (AUC) seondumata tolterodiinile sarnane seondumata tolterodiini ja 5-hüdroksümetüülmetaboliidi kombineeritud ekspositsiooniga aktiivse CYP2D6-ga patsientidel, kui ravimit manustatakse sama annustamisskeemi järgi. Ravimi ohutus, talutavus ning kliiniline ravivastus on sarnased sõltumata fenotüübist.

Radioaktiivsuse eritumine pärast [¹⁴C]-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 vastavalt ligikaudu 51% ja 29% uriinis leiduvatest metaboliitidest.

Farmakokineetika on terapeutilise annuse ulatuses lineaarne.

Patsientide erigrupid:

Maksafunktsiooni häirega patsiendid

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

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

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

Lapsed

Toimeaine omastatavus mg-des annuse kohta on lastel ja täiskasvanutel sarnane. 5...10-aastastel lastel on toimeaine omastatavus mg-des annuse kohta ligikaudu 2 korda kõrgem kui täiskasvanutel (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Reproduktsooniuuringud on läbi viidud hiirte ja küülikutega.

Tolterodiinil puudus mõju hiirte fertiilsusele või reproduktiivsele funktsioonile. Tolterodiin kutsus esile embrüo surma ja väärarengud plasmakontsentratsioonis (C_{max} või AUC), mis oli 20 või 7 korda suurem kui ravitavatel inimestel.

Küülikutel väärarenguid ei esinenud, kuid uuringud viidi läbi 20 või 3 korda suurema plasmakontsentratsiooniga (C_{max} või AUC), kui on oodatav ravitavatel 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⁺-voolu kloonitud inimese hERG-geeni kanalites (terapeutilistest tasemetest 0,5...26,1 korda suurem). Koertel on leitud QT-intervalli pikenemist pärast tolterodiini ja selle inimese metaboliitide manustamist (terapeutilistest tasemetest 3,1...61,0 korda suurem). Nende leidude kliiniline olulisus pole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Polü(vinüülatsetaat)

Povidoon

Kolloidne ränidioksiid

Naatrium laurüülsulfaat

Dokusaatnaatrium

Magneesiumstearaat (E470b)

Hüdroksüpropüülmetüülselluloos

Kapsli koostis:

- Indigokarmiin (E132)

- Kinoliinkollane (E104) (ainult 2 mg)

- Titaandioksiid (E171)
- Želatiin

Kate:

- Etüülselluloos
- Trietüülsitraat
- Metakrüülhappe – etüülakrülaadi kopolümeer
- 1,2-propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud.

HDPE pudel: kõlblikkusaeg pärast esmast avamist on 200 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kartongkarp sisaldab teatud arvu läbipaistmatut PVC/PE/PVDC alumiinium fooliumist blistreid ja pakendi infolehte.

Pakendi suurus - 2 mg kapslid

Blisterpakend sisaldab: 14, 28 või 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.

Pakendi suurus - 4 mg kapslid:

Blisterpakend sisaldab: 7, 14, 28, 49, 84 või 98 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.

Kartongkarp sisaldab valget läbipaistmatut HDPE pudelit, mis sisaldab teatud arvu kapsleid ja pakendi infolehte; pudel on suletud keermega korgiga.

Pakendi suurus: 30, 100 või 200 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.,
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

2 mg: 788212

4 mg: 788312

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2012.