

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolterodine Accord 2 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Tolterodine Accord 4 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2 mg: üks toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel sisaldab 2 mg tolterodiintartraati, mis vastab 1,37 mg tolterodiinile.

4 mg: üks toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel sisaldab 4 mg tolterodiintartraati, mis vastab 2,74 mg tolterodiinile.

INN. *Tolterodinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel

2 mg: tumeroheline/tumeroheline suurus "4", ligikaudu 14 mm pikk, kõva želatiinkapsel; kapslikaanele ja kapslikehale on pressitud triibud.

4 mg: tumesinine/tumesinine suurus "3", ligikaudu 16 mm pikk, kõva želatiinkapsel; kapslikaanele ja kapslikehale on pressitud triibud.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*Täiskasvanud (kaasa arvatud eakad):*

Soovitav annus on 4 mg üks kord ööpäevas, välja arvatud maksafunktsiooni häirega või raske neerufunktsiooni häirega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] <30 ml/min) patsientidel, kelle puhul on soovitatavaks annuseks 2 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raskete kõrvaltoimete puhul võib annust vähendada 4 mg-lt 2 mg-ni üks kord ööpäevas.

Toimeainet prolongeeritult vabastavaid kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma ja need tuleb tervelt alla neelata.

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 ei ole Tolterodine Accord lastele soovitatav.

### 4.3 Vastunäidustused

Tolterodiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- kusepeetus;
- ravimata suletudnurga glaukoom;
- *myasthenia gravis*;
- teadaolev ülitundlikkus toimeaine või abiainete suhtes (vt lõik 6);
- 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 pülorostenooz;
- neerukahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2);
- maksahaigus (vt lõigud 4.2 ja 5.2);
- autonoomne neuropaatia;
- hiaatushernia;
- 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).

#### Uriinipeetus

Nagu kõigi uriinipakitsuse ja ärritusinkontinentsi raviviiside korral, tuleb enne ravi alustamist kaaluda ka sagedase ja tungiva urineerimise orgaaniliste põhjuste võimalust.

#### 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 madala CYP2D6 aktiivsusega isikutel koos (järgneva) üleannustamise riskiga (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi teiste ravimitega, millel on antimuskariinsete omadused, võib viia tolterodiini terapeutilise toime tugevnemise ja kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni. Vastupidiselt eelnevale võib tolterodiini terapeutiline toime nõrgeneda muskariinsete koliinergiliste retseptorite agonistide samaaegsel manustamisel.

Prokineetiliste ravimite, nagu metoklopramiidi 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 koostoime uuringutes ei ole ilmnenud koostoimeid varfariini või kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega (etüünüülöstradiol/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 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

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Järgnevas tabelis 1 on toodud andmed, mis on saadud Tolterodine Accord'i kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime oli suukuivus, mida esines 23,4%-l Tolterodine Accord'iga ravitud patsientidest ja 7,7%-l platseebot saanud patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on kõrvaltoimed loetletud vastavalt organsüsteemi klassi (MedDRA) ja järgnevalt määratletud esinemissageduse kategooriate järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga organsüsteemi klassi kohta on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1: ravimi kõrvaltoimed

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		Peeringlus,	Paresteesia,	

häired		somnolentsus, peavalu	mäluhäired	
Silma kahjustused		Silmade kuivus, nägemishäired (sh akommodatsioonihäired)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Südame häired			Südamepekslemine, südamepuudulikkus, arütmia	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired				Nahaõhetus
Seedetrakti häired	Suukuivus	Düspepsia, kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhulahtisus		Gastroösofageaalne refluks, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Angioödeem, naha kuivus
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria	Kusepeetus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, perifeersed tursed	Rindkerevalu	

Kui ravi tolterodiiniga 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 platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus, kuhu oli kaasatud kokku 710 last, oli kuseteede infektsioonide, kõhulahtisuse ja käitumishäiretega patsientide osakaal suurem tolterodiini rühmas võrreldes platseebo rühmaga (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 teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

Kõige suurem tolterodiintartraadi annus, mida anti vabatahtlikele, oli 12,8 mg üksikannusena toimeainet kiiresti vabastavate tablettidena. Kõige raskemateks esinenud kõrvaltoimeteks olid akommodatsioonihäired ja urineerimiskäskused.

Tolterodiini üleannustamise korral tuleb patsiendile teha maoloputus ja manustada aktiivsütt. Ravi on sümptomaatiline:

- Rasked tsentraalsed antikoliinergilised toimed (st hallutsinatsioonid, tugev erutus): raviks füsostigmiin.
- Krambid või väljendunud erutus: raviks bensodiasepiinid.
- Hingamispuudulikkus: raviks kunstlik hingamine.
- Tahhükardia: raviks beetablokaatorid.
- Kusepeetus: raviks kateteriseerimine.

- Müdriaas: raviks 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 soovitatav 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 pikenedamise raviks kasutatavaid toetavaid meetmeid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Uroloogias kasutatavad ained, sageduse ja kusepidamatuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: G04BD07

#### Toimemehhanism

Tolterodiin on spetsiifiline muskariinergiliste retseptorite konkureeriv antagonist, mille selektiivsus on *in vivo* tugevam kusepõie suhtes võrreldes süljäärmetega.

#### Farmakodünaamiline toime

Ühel tolterodiini metaboliitidest (5-hüdroksümetüül derivaat) on tolterodiinile sarnased farmakoloogilised omadused. Ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel annab see metaboliit märkimisväärse osa ravimpreparaadi terapeutilisest toimest (vt lõik 5.2).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravitoimet võib oodata 4 nädala jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus III faasi programmis oli primaarseks tulemusnäitajaks inkontinentsi episoodide vähendamine 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 ööpäevas, pärast 12 ravinädalat, võrreldes platseeboga. Absoluutne ja suhteline muutus võrreldes algväärtusega. Ravi erinevus tolterodiintartraat vs platseebo: vähimruutude hinnanguline keskmine muutus ja 95% usaldusintervall.

	<b>Tolterodiintartraat 4 mg üks kord ööpäevas (n=507)</b>	<b>Platseebo (n=508)</b>	<b>Ravi erinevus vs platseebo: keskmine muutus ja 95% CI</b>	<b>Statistiline olulisus vs platseebo (p-väärtus)</b>
Inkontinentsi episoodide arv nädalas	-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 tolterodiintartraadi 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 randomiseeritult tolterodiini 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 ravitud patsiendilt, kaasa arvatud eakatel ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel. Platseebo- ja ravirühmade vahel ei täheldatud QT-intervalli muutuste osas olulisi erinevusi.

Tolterodiini toimet QT-intervalli pikenedamisele uuriti täiendavalt 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 pikenedamine ensüümi madala aktiivsusega (CYP2D6 puudulikkus) isikutel, keda raviti tolterodiiniga annuses 2 mg kaks korda ööpäevas, võrreldav pikenedamisega, mida täheldati 4 mg kaks korda ööpäevas saanud ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel. Kummagi tolterodiini annuse puhul ei ületanud ühelgi uuritaval (sõltumata metaboolsest profiilist) absoluutne QTcF 500 msek ning ei esinenud üle 60 msek-ist muutust võrreldes algtaasemega, mida loetakse erilist tähelepanu väärivate juhtude künniseks. 4 mg manustamisel kaks korda ööpäevas on maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) kolm korda suurem Tolterodine Accord'i kapslite suurima terapeutilise annuse manustamisel saavutatavast.

### Lapsed

Ravimi efektiivsust ei ole laste puhul näidatud. Kahes 12 nädala jooksul läbi viidud III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus lastel kasutati tolterodiini toimeainet prolongeeritud vabastavaid kapsleid. Kokku uuriti 710 last (486-le manustati tolterodiini ja 224-le platseebot) vanuses 5...10 aastat, kellel esines sagekusesus või kusepidamatus. Kummaski 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**

### Käesolevale preparaadile iseloomulikud farmakokineetilised omadused

Tolterodiini toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid tagavad toimeaine aeglasema vabanemise võrreldes kiire toimega kapslitega. Selle tulemusel täheldatakse maksimaalse kontsentratsiooni saabumist seerumis 4 (2...6) tunni jooksul pärast kapslite manustamist. Tolterodiini ligikaudne poolväärtusaeg manustamisel kapslitena on ligikaudu 6 tundi ensüümi kõrge aktiivsusega ja ligikaudu 10 tundi ensüümi madala aktiivsusega isikutel (kellel puudub CYP2D6). Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse 4 päeva jooksul pärast kapslite manustamist.

Toit ei avalda mõju kapslite biosaadavusele.

### 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% ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel (enamus patsientidest) ja 65% ensüümi madala aktiivsusega isikutel (puudub CYP2D6).

### Jaotumine

Tolterodiin ja 5-hüdroksümetüülmetaboliit seonduvad eelkõige orosomukoidiga. Seandumata 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 (ensüümi madala aktiivsusega isikud) on kindlaks tehtud metabolismi teeks dealküülimine CYP3A4 kaudu N-dealküülitud tolterodiiniks, mis ei mõjuta kliinilist toimet. Ülejäänud populatsiooni nimetatakse ensüümi kõrge aktiivsusega isikuteks. Ensüümi kõrge aktiivsusega isikutel on tolterodiini süsteemne kliirens ligikaudu 30 l/h. Ensüümi madala aktiivsusega isikutel 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 seandumata tolterodiini ekspositsioon (AUC) sarnane seandumata 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.

### *Maksakahjustus*

Maksatsirroosiga patsientidel on täheldatud ligikaudu kaks korda suuremat seandumata 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 seandumata tolterodiini ja 5-hüdroksümetüülmetaboliidi keskmine ekspositsioon kahekordistunud. Nendel patsientidel olid teiste metaboliitide plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt (kuni 12-kordselt) tõusnud. Nende metaboliitide ekspositsiooni suurenemise kliiniline tähtsus ei ole teada. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Lapsed*

Toimeaine omastatavus mg-des annuse kohta on täiskasvanutel ja noorukitel 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**

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

Reproduktsiooniuringud on läbi viidud hiirte ja küülikutega.

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

Küülikutel väärenguid 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  $K^+$ -voolu kloonitud inimese hERG-geeni kanalites (terapeutilistest tasemetest 0,5...26,1 korda suurem). Koertel on leitud QT-intervalli pikenedamist pärast tolterodiini ja selle inimese metaboliitide manustamist (terapeutilistest tasemetest 3,1...61,0 korda suurem). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu:

mikrokristallilise tselluloosi sfäärid  
hüpromelloos E5  
talk  
etüütselluloos  
keskmise ahelaga triglütseriidid  
oleiinhape.

#### Kapsli kest:

želatiin  
indigokarmiin (E132)  
titaandioksiid (E171)  
kollane raudoksiid (E172) (ainult 2 mg kapsel).

Trükivärv (šellak, titaandioksiid, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid, ammoniumhüdroksiid).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Kapslid on pakendatud alumiinium-PVC/PVdC blisterpakenditesse.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 200, 280 või 320 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

2 mg: 919216  
4 mg: 919316

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.03.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2021