

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Detrusitol 2 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Detrusitol 4 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg oziroma 4 mg tolterodinijevega tartrata, kar ustreza 1,37 mg oziroma 2,74 mg tolterodina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 2 mg trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje največ 61,52 mg saharoze.

Ena 4 mg trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje največ 123,07 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

2 mg trda kapsula s podaljšanim sproščanjem je modro-zelena z belim napisom (simbol in 2).

4 mg trda kapsula s podaljšanim sproščanjem je modra z belim napisom (simbol in 4).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urgentne inkontinence in/ali povečane pogostnosti uriniranja ter urgence, ki se lahko pojavijo pri bolnikih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi)

Priporočeni odmerek je 4 mg enkrat na dan, razen pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije ≤ 30 ml/min), za katere je priporočeni odmerek 2 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). V primeru motečih neželenih učinkov je odmerek mogoče zmanjšati s 4 mg na 2 mg enkrat na dan.

Trde kapsule s podaljšanim sproščanjem je mogoče vzeti s hrano ali brez nje. Pogoltniti jih je treba cele.

Po 2 do 3 mesecih je treba ponovno oceniti učinek zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Učinkovitost tolterodina pri otrocih ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1), zato uporaba tolterodina pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Tolterodin je kontraindiciran pri bolnikih:

- z zastojem urina,
- z nenadzorovanim glavkomom z ozkim zakotjem,
- z miastenijo gravis,
- z znano preobčutljivostjo za tolterodin ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6),
- s hudim ulceroznim kolitisom,
- s toksičnim megakolonom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tolterodin je treba uporabljati previdno pri bolnikih:

- s pomembno obstrukcijo iztočnega dela mehurja, ki jih ogroža zastoj urina,
- z obstruktivnimi boleznimi prebavil, npr. pilorostenozo,
- z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2),
- z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2),
- z avtonomno nevropatijo,
- s hiatusno hernijo,
- s tveganjem za zmanjšano motiliteto prebavil.

Ugotovili so, da večkratni peroralni celotni dnevni 4 mg (terapevtski) oz. 8 mg (supraterapevtski) odmerki tolterodina s takojšnjim sproščanjem podaljšajo interval QTc (glejte poglavje 5.1). Klinični pomen teh izsledkov ni znan in je odvisen od dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku ter od njegove dovzetnosti v času zdravljenja.

Tolterodin je treba pri bolnikih z naslednjimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT uporabljati previdno:

- kongenitalno ali dokumentirano pridobljeno podaljšanje intervala QT
- motnje elektrolitov, npr. hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalciemija
- bradikardija
- pomembne že obstoječe bolezni srca (kardiomiopatija, miokardna ishemija, aritmija, kongestivno srčno popuščanje)
- sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo QT interval, vključno z antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, prokainamid) in skupine III (npr. amiodaron, sotalol).

To velja predvsem pri sočasnem jemanju močnih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavje 5.1). Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Zastoj urina

Tako kot pri vsakem zdravljenju simptomov urgence in urgentne inkontinence je treba pred zdravljenjem izključiti organske vzroke za urgenco in povečano pogostnost uriniranja.

Informacije o pomožnih snoveh

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna sistemska uporaba zdravil, ki močno zavirajo CYP3A4, npr. makrolidnih antibiotikov (eritromicin in klaritromicin), antimikotikov (npr. ketokonazol in itrakonazol) in antiproteaz ni priporočljiva. Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko CYP2D6, se namreč koncentracija tolterodina v serumu poveča, posledica pa je večje tveganje za preveliko odmerjanje (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba tega zdravila z drugimi zdravili, ki imajo antimuskarinske lastnosti, lahko povzroči izrazitejši terapevtski učinek in neželene učinke. Nasprotno pa se lahko terapevtski učinek tolterodina med sočasno uporabo agonistov muskarinskih holinergičnih receptorjev zmanjša.

Tolterodin lahko zmanjša učinek prokinetičnih zdravil, npr. metoklopramida in cisaprida.

Sočasno zdravljenje s fluoksetinom (ki je močan zaviralec CYP2D6) ne povzroči klinično pomembne interakcije, ker sta tolterodin in njegov od CYP2D6 odvisni presnovek, 5-hidroksimetiltolterodin, enako učinkovita.

Študije medsebojnega delovanja zdravil niso pokazale interakcij z varfarinom ali kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi (etinilestradiol/levonorgestrel).

Klinična študija je pokazala, da tolterodin ni presnovni zaviralec CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ali 1A2, zato ni pričakovati, da bi se med uporabo v kombinaciji s tolterodinom v plazmi povečala koncentracija zdravil, ki se presnavljajo s temi izoencimi.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi tolterodina pri nosečnicah ni zadostnih podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Uporaba tolterodina med nosečnostjo zato ni priporočljiva.

Dojenje

Podatkov o izločanju tolterodina v materino mleko pri človeku ni. V obdobju dojenja se je treba uporabiti tolterodina izogibati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo lahko povzroči motnje akomodacije in vpliva na reakcijski čas, zato lahko negativno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zaradi farmakološkega učinka tolterodina se lahko pojavijo blagi do zmerni antimuskarinski učinki, npr. suha usta, dispepsija in suhe oči.

Spodnja preglednica 1 prikazuje podatke, dobljene pri uporabi tolterodina v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila. Najpogosteje opisani neželeni učinek so suha usta; pojavil se je pri 23,4 % bolnikov, ki so prejeli tolterodin, in pri 7,7 % tistih, ki so prejeli placebo.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, navedeni v spodnji preglednici, so razvrščeni po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		sinuzitis		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost, ne posebej opredeljena	anafilaktoidne reakcije

<i>Psihiatrične motnje</i>			živčnost	zmedenost, halucinacije, dezorientiranost
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica, somnolenca, glavobol	parestezije, motnje spomina	
<i>Očesne bolezni</i>		suhe oči, nenormalen vid (vključno z motnjami akomodacije)		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			vrtočlavica	
<i>Srčne bolezni</i>			palpitacije, srčno popuščanje, aritmija	tahikardija
<i>Žilne bolezni</i>				zardevanje
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	dispepsija, zaprtje, bolečine v trebuhu, flatulenca, diareja		gastroezofagealni refluks, bruhanje
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				angioedem, suha koža
<i>Bolezni sečil</i>		disurija	zastoj urina	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		utrujenost, periferni edemi	bolečine v prsnem košu	

Pri bolnikih, ki so za zdravljenje demence jemali zaviralce holinesteraze, so po uvedbi zdravljenja s tolterodinom poročali o primerih poslabšanja simptomov demence (npr. zmedenost, dezorientiranost, utvare).

Pediatrična populacija

V dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah 3. faze pri pediatričnih bolnikih, ki sta trajali 12 tednov in v kateri je bilo vključenih skupaj 710 bolnikov, je bil delež bolnikov z okužbami sečil, diarejo in nenormalnim vedenjem večji pri bolnikih, ki so prejeli tolterodin, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (okužbe sečil: tolterodin 6,8 %, placebo 3,6 %; diareja: tolterodin 3,3 %, placebo 0,9 %; nenormalno vedenje: tolterodin 1,6 %, placebo 0,4 %) (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek tolterodinijevega tartrata, uporabljen pri prostovoljcih, je bil 12,8 mg v enkratnem odmerku zdravila s takojšnjim sproščanjem. Najhujši opaženi neželeni učinki so bile motnje akomodacije in težave z uriniranjem.

Preveliko odmerjanje zdravimo z izpiranjem želodca in uporabo aktivnega oglja. Simptome zdravimo po naslednjih smernicah:

- Hudi centralni antiholinergični učinki (npr. halucinacije, huda ekscitacija): zdravimo s fizostigminom.
- Konvulzije ali izrazita ekscitacija: zdravimo z benzodiazepini.
- Respiratorna insuficienca: zdravimo z umetno ventilacijo.
- Tahikardija: zdravimo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.
- Zastoj urina: zdravimo s kateterizacijo.
- Midriaza: zdravimo s pilokarpinom v kapljicah za oči in/ali bolnika namestimo v temno sobo.

Podaljšanje intervala QT so opazili pri celotnem dnevnem odmerku 8 mg tolterodina s takojšnjim sproščanjem (dvakratni priporočeni dnevni odmerek zdravila s takojšnjim sproščanjem in enakovreden trikratni največji izpostavljenosti pri zdravilu s podaljšanim sproščanjem), apliciranem štiri dni. V primeru prevelikega odmerjanja tolterodina je treba uporabiti standardne podporne ukrepe za obvladanje podaljšanja intervala QT.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: urospazmolitiki, oznaka ATC: G04BD07

Mehanizem delovanja

Tolterodin je kompetitiven, specifičen antagonist muskarinskih receptorjev, ki ima *in vivo* večjo selektivnost za sečni mehur kot za žleze slinavke.

Farmakodinamični učinki

Farmakološki profil enega od presnovkov tolterodina (5-hidroksimetilnega derivata) je podoben farmakološkemu profilu matične spojine. Pri dobrih presnavljalcih ta presnovek pomembno pripomore k terapevtskemu učinku (glejte poglavje 5.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinek zdravljenja je mogoče pričakovati v 4 tednih.

V programu 3. faze je bil primarni opazovani dogodek zmanjšanje števila epizod inkontinence na teden, sekundarna opazovana dogodka pa sta bila zmanjšanje števila uriniranj na 24 ur in povečanje povprečne količine urina na uriniranje. Ti parametri so prikazani v spodnji preglednici.

Učinek zdravljenja s tolterodinom 4 mg enkrat na dan po 12 tednih v primerjavi s placebom. Absolutna sprememba in odstotek spremembe glede na izhodišče. Razlika med zdravljenjem s tolterodinom in placebom: povprečna sprememba, ocenjena po metodi najmanjših kvadratov, in 95 % interval zaupanja.

	tolterodin 4 mg enkrat na dan (n = 507)	placebo (n = 508)	razlika v terapiji v primerjavi s placebom: povprečna sprememba in 95 % IZ	statistična pomembnost v primerjavi s placebom (vrednost p)
število epizod inkontinence na teden	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2, -2,5)*	< 0,001
število uriniranj na 24 ur	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0, -0,2)	0,005
povprečna količina urina na uriniranje (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14, 26)	< 0,001

* 97,5 % interval zaupanja po Bonferroniju

Po 12 tednih zdravljenja je 23,8 % (121/507) uporabnikov tolterodina in 15,7 % (80/508) uporabnikov placeba navedlo, da subjektivno nimajo nobenih ali le minimalne težave z mehurjem.

Učinek tolterodina so ocenili pri bolnikih, ki so jim na začetku študije naredili uroodinamsko preiskavo; glede na njen rezultat so jih uvrstili v uroodinamsko pozitivno skupino (motorična nuja) ali uroodinamsko negativno skupino (senzorična nuja). Bolnike v vsaki od obeh skupin so randomizirali na prejetje tolterodina ali placeba. Študija ni dala prepričljivih dokazov, da bi učinek tolterodina pri bolnikih s senzorično nujo presegal učinek placeba.

Klinične učinke tolterodina na interval QT so preučevali na EKG-jih, posnetih pri več kot 600 zdravljenih bolnikih, med katerimi so bili tudi starejši in bolniki z obstoječo srčnožilno boleznijo. Spremembe intervala QT se niso pomembno razlikovale med skupino, ki je prejela placebo, in tisto, ki je prejela zdravljenje.

Učinek tolterodina na podaljšanje intervala QT so dodatno raziskali pri 48 zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, starih od 18 do 55 let. Preskušanci so prejeli 2 mg tolterodina oz. 4 mg tolterodina dvakrat na dan v obliki zdravila s takojšnjim sproščanjem. Rezultati (s korekcijo po Fridericii) pri največji koncentraciji tolterodina (1 ura) so pri 2 mg odmerku tolterodina pokazali povprečno podaljšanje intervala QTc 5,0 milisekunde, pri 4 mg odmerku 11,8 milisekunde in pri 400 mg odmerku moksifloksacina (ki je bil uporabljen kot aktivna interna kontrola) 19,8 milisekunde. Farmakokinetični/farmakodinamični model je pokazal, da je podaljšanje intervala QT pri slabih presnavljalcih (brez CYP2D6), ki prejema terapijo z 2 mg tolterodina dvakrat na dan, primerljivo s podaljšanjem pri dobrih presnavljalcih, ki prejema terapijo s 4 mg tolterodina dvakrat na dan. Pri nobenem od obeh odmerkov podaljšanje pri nobenem od prostovoljcev, ne glede na njihov presnovni profil, ni preseglo 500 milisekund pri absolutnem QTcF ali 60 milisekund pri spremembi od izhodišča; to sta meji, ki predstavljata posebno skrb. Odmerek 4 mg dvakrat na dan ustreza največji izpostavljenosti (C_{max}), trikrat večji od tiste, ki je dosežena z največjim terapevtskim odmerkom tolterodina v obliki s podaljšanim sproščanjem.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji učinkovitost tolterodina ni bila dokazana. Izvedeni sta bili dve randomizirani, s placebom nadzorovani, dvojno slepi 12-tedenski študiji 3. faze pri pediatričnih bolnikih, v katerih so uporabljali tolterodin v obliki kapsul s podaljšanim sproščanjem. Preiskovali so skupaj 710 bolnikov (486 jih je prejelo tolterodin in 224 placebo), starih od 5 do 10 let, s pogostejšim uriniranjem in urgentno inkontinenco. V nobeni od obeh študij niso glede na spremembo od izhodišča opazili pomembne razlike v celotnem številu epizod inkontinence na teden med obema skupinama.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične značilnosti, specifične za to formulacijo

Tolterodin v kapsulah s podaljšanim sproščanjem se absorbira počasneje kot iz tablet s takojšnjim sproščanjem. Zato se največja koncentracija v serumu pojavi 4 (2–6) ur po zaužitju kapsul. Navidezni razpolovni čas tolterodina v kapsulah je približno 6 ur pri dobrih presnavljalcih in približno 10 ur pri

slabih presnavljalcih (brez CYP2D6). Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 4 dneh po uporabi kapsul.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost zdravila v kapsulah.

Absorpcija

Po peroralni uporabi je tolterodin podvržen presnovi prvega prehoda v jetrih, ki jo katalizira CYP2D6. Nastane 5-hidroksimetilni derivat, ki je poglavitni farmakološko enako učinkovit presnovek.

Absolutna biološka uporabnost tolterodina je pri dobrih presnavljalcih, ki predstavljajo večino bolnikov, 17 %, pri slabih presnavljalcih (brez CYP2D6) pa 65 %.

Porazdelitev

Tolterodin in 5-hidroksimetilni presnovek se vežeta predvsem na orozomukoid. Nevezani delež prvega je 3,7 % in drugega 36 %. Porazdelitveni volumen tolterodina znaša 113 l.

Izločanje

Tolterodin se po peroralni uporabi izdatno presnovi v jetrih. Primarna presnovna pot poteka s polimorfnim encimom CYP2D6 in vodi do nastanka 5-hidroksimetiltolterodina. Nadaljnja presnova povzroči nastanek 5-karboksilne kisline in N-dealkiliranih presnovkov 5-karboksilne kisline, na račun katerih gre 51 % (prva) in 29 % (drugi) presnovkov, izločenih v urinu. Podskupina (približno 7 %) populacije nima aktivnosti CYP2D6. Identificirana pot presnove pri teh posameznikih (slabih presnavljalcih) je dealkiliranje prek CYP3A4 v N-dealkilirani tolterodin, ki ne prispeva h kliničnemu učinku. Preostanek populacije imenujemo dobri presnavljalci. Sistemski očistek tolterodina pri dobrih presnavljalcih je približno 30 l/uro. Pri slabih presnavljalcih je koncentracija tolterodina v serumu zaradi manjšega očistka bistveno (približno 7-krat) večja, koncentracija 5-hidroksimetilnega presnovka pa je zanemarljiva.

5-hidroksimetilni presnovek je farmakološko aktiven in enako učinkovit kot tolterodin. Zaradi razlik med vezavo tolterodina in 5-hidroksimetilnega presnovka na beljakovine je izpostavljenost (AUC) nevezanemu tolterodinu pri slabih presnavljalcih podobna kombinirani izpostavljenosti nevezanemu tolterodinu in 5-hidroksimetilnemu presnovku pri bolnikih, ki imajo aktiven CYP2D6 in uporabljajo enako odmerno shemo. Varnost, prenašanje in klinični odziv so podobni, ne glede na fenotip.

Po aplikaciji [¹⁴C]-tolterodina se približno 77 % radioaktivnosti pojavi v urinu in 17 % v blatu. Manj kot 1 % odmerka se pojavi kot nespremenjeno zdravilo in približno 4 % kot 5-hidroksimetilni presnovek. 51 % pojavljanja v urinu gre na račun karboksiliranega presnovka in 29 % na račun dealkiliranega presnovka.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika v območju terapevtskih odmerkov je linearna.

Okvara jeter

Pri preskušancih s cirozo jeter je izpostavljenost nevezanemu tolterodinu in 5-hidroksimetilnemu presnovku približno 2-krat večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije z očiščkom inulina ≤ 30 ml/min) se povprečna izpostavljenost nevezanemu tolterodinu in 5-hidroksimetilnemu presnovku podvoji. Koncentracije drugih presnovkov v plazmi so bile pri teh bolnikih izrazito (do 12-krat) zvečane. Klinični pomen večje izpostavljenosti tem presnovkom ni znan. Podatkov za blago do zmerno okvaro ledvic ni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Pri odraslih bolnikih in mladostnikih je izpostavljenost učinkovini na mg odmerka podobna. Pri otrocih, starih od 5 do 10 let, je v primerjavi z odraslimi povprečna izpostavljenost učinkovini na mg odmerka približno dvakrat večja (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenosti in farmakološke varnosti niso opazili klinično pomembnih učinkov razen tistih, ki so povezani s farmakološkim učinkom zdravila.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so bile narejene na miših in kuncih.

Pri miših tolterodin ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Pri plazemski izpostavljenosti (C_{\max} ali AUC), ki je bila 20- ali 7-krat večja od izpostavljenosti pri zdravljenih ljudeh, je tolterodin povzročil smrt zarodkov in malformacije.

Pri kuncih niso opazili malformacijskih učinkov, toda študije so bile narejene z 20- ali 3-krat večjo plazemsko izpostavljenostjo (C_{\max} ali AUC), kot je pričakovana pri človeku.

Tolterodin in njegovi aktivni humani presnovki podaljšajo trajanje akcijskega potenciala (90 % repolarizacije) v pasjih Purkinjejevih vlaknih (14- do 75-kratna terapevtska raven) in zavrejo K^+ -tok v kanalih, kloniranih z genom hERG (*human ether-a-go-go-related*) (0,5- do 26,1-kratna terapevtska raven). Pri psih so po uporabi tolterodina in njegovih humanih presnovkov (3,1- do 61,0-kratna terapevtska raven) opazili podaljšanje intervala QT. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

- sladkorne kroglice (vsebujejo saharozo in koruzni škrob)
- hipromeloza (E464)
- etilceluloza
- srednjeveržni nasičeni trigliceridi
- oleinska kislina

Ovojnica trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem

- želatina

Črnilo za napis

- šelak (E904)
- titanov dioksid (E171)
- propilenglikol (E1520)
- simetikon

Barvila v modro-zeleni 2 mg trdi kapsuli s podaljšanim sproščanjem

- indigotin (E132)
- rumeni železov oksid (E172)
- titanov dioksid (E171)

Barvila v modri 4 mg trdi kapsuli s podaljšanim sproščanjem

- indigotin (E132)
- titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trde kapsule s podaljšanim sproščanjem Detrusitol so na voljo v škatli s 84 kapsulami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC in aluminjske folije s prevleko za toplotno lepljenje iz PVDC (6 x 14 kapsul v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00455/001 (2 mg kapsule)

H/99/00455/002 (4 mg kapsule)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.09.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 09.07.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.02.2021