KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GİNLOBA SR 4 mg uzatılmış salımlı sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tolterodin tartarat	4 mg (2,74 mg tolterodine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	68,99 mg (maksimum)
Dokusat sodyum	1,60 mg
Sodyum lauril sülfat	0,128 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı sert kapsül.
Açık mavi renkli kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Acil idrara çıkma dürtüsünün eşlik ettiği sık idrara çıkma ve/veya idrar kaçırma gibi semptomlar ile kendini gösteren aşırı aktif mesane sendromunun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler (Yaşlılar da dahil olmak üzere)
Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR $\leq$ 30 ml/dk) olan hastalar dışında, önerilen doz günde bir kez 4 mg'dır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ise önerilen doz günde bir kez 2 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2). Baş edilemeyen ciddi yan etkilerin ortaya çıkması durumunda doz, günde bir kez 4 mg'dan 2 mg'a düşürülerek verilebilir.

Tedavinin etkisi 2–3 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:
Ağızdan alınır. Uzun etkili kapsüller yiyeceklerle beraber veya aç karnına alınabilir. Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tavsiye edilen günlük toplam doz 2 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle GİNLOBA SR'ın çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Erişkin dozu ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GİNLOBA SR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Üriner retansiyon
- Kontrol edilemeyen dar açılı glokom
- Myastenia gravis
- Tolterodine veya formülasyonunda bulunan yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1)
- Ağır ülseratif kolit
- Toksik megakolon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında GİNLOBA SR kullanımından kaçınılmalıdır.
İlaç, alkol ile birlikte kullanılmamalıdır.

GİNLOBA SR aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Üriner retansiyonu riski taşıyan ciddi mesane ağzı obstrüksiyonu
- Gastrointestinal obstrüktif bozukluklar, örneğin; pilor stenozu.
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2)
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2)
- Otonomik nöropati
- Hiatus hernisi
- Gastrointestinal motilitede azalması riski

Tolterodin hemen salımlı tabletlerin QT aralığı üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 4 mg (terapötik doz) ve 8 mg'nin (supraterapötik doz) çoklu oral toplam günlük dozlarının QT aralığını uzattığı görülmüştür (bkz. Bölüm 5.1). Bu bulguların klinik olarak anlamlılığı belirgin değildir ve bireysel hasta risk faktörlerine ve mevcut duyarlılığa bağlıdır.

Uzamış QT sendromu için risk faktörü olan hastalarda GİNLOBA SR dikkatli kullanılmalıdır:

- Konjenital veya belgelenmiş edinsel QT uzaması olan hastalar
- Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları
- Bradikardi
- Önceden var olan ilgili kardiyak hastalıklar (kardiyomiyopati, miyokard iskemisi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği gibi)
- QT aralığını uzattığı bilinen Sınıf IA (kinidin, prokainamid gibi) ve Sınıf III (amiodaron, sotalol gibi) antiaritmik ilaçlarla birlikte kullanım

Bu, özellikle güçlü CYP3A4 inhibitörleri alındığında da geçerlidir (bkz. Bölüm 5.1).

GİNLOBA SR'ın güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle kombine kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Üriner retansiyon

Aşırı aktif mesane sendromu için uygulanan bütün diğer tedavilerde olduğu gibi, tedavi başlatılmadan önce acil idrara çıkma dürtüsünün ve sıklığının organik nedenleri araştırılmalıdır.

Yardımcı maddeler

Bu ürün laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her kapsül başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Makrolid antibiyotikleri (örneğin; eritromisin ve klaritromisin), antifungal ajanlar (örneğin; ketokonazol ve itrakonazol) ve antiproteazlar gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin sistemik uygulaması sırasında kombine kullanım, zayıf CYP2D6 metabolizatörlerinde tolterodin serum konsantrasyonlarının artmasına ve buna bağlı doz aşımı riskine neden olabileceğinden önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Antimuskarinik özelliklere sahip ilaçlarla birlikte kullanıldığında terapötik etkililik ve yan etkiler daha belirginleşebilir. Buna karşılık, muskarinik kolinerjik reseptör agonistleri ile birlikte uygulandığında tolterodinin terapötik etkisi azalabilir.

GİNLOBA SR, metoklopramid ve sisaprid gibi ilaçların prokinetik etkisini azaltabilir.

Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetin ile kombine kullanım, tolterodin ile CYP2D6'ya bağımlı metaboliti 5-hidroksimetil tolterodin, eşdeğer etkililiğe sahip olduklarından, klinik olarak anlamlı bir etkileşmeye neden olmaz.

İlaç etkileşim çalışmaları, varfarin veya kombine oral kontraseptifler (etinil estradiol/levonorgestrel) ile herhangi bir etkileşimin olmadığını göstermiştir.

Klinik çalışmalar tolterodinin CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 veya 1A2'nin metabolik inhibitörü olmadığını göstermiştir. Bu sebeple, bu izoenzimler ile metabolize edilen ilaçların plazma düzeylerinde, tolterodin ile birlikte verildiğinde, artış beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanımı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi
GİNLOBA SR'ın gebelik döneminde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Tolterodinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi
İnsanlarda anne sütüne geçişi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Emzirme döneminde GİNLOBA SR kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Hayvanlarda yapılan çalışmalar reprodüktif toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GİNLOBA SR, uyum (akomodasyon) bozukluklarına neden olabileceğinden ve reaksiyon süresini etkileyebileceğinden, araba ve makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

GİNLOBA SR farmakolojik etkisi nedeniyle, ağız kuruluğu, dispepsi ve gözde kuruluk gibi, hafif ila orta derecede antimuskarinik etkilere neden olabilir.

Aşağıda, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyim sırasında tolterodin ile elde edilen veriler yer almaktadır. En yaygın bildirilen yan etki, tolterodin ile tedavi edilen hastaların %23,4'ünde, plasebo uygulanan hastaların %7,7'sinde ortaya çıkan ağız kuruluğu olmuştur.

İstenmeyen etkiler, çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın : Sinüzit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan : Başka bir şekilde açıklanamayan aşırı duyarlılık (alerjik reaksiyon)
Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın olmayan : Sinirlilik
Bilinmiyor : Konfüzyon, halüsinasyon, oryantasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın : Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali
Yaygın olmayan : Parestezi, hafıza bozuklukları

Göz hastalıkları:
Yaygın : Gözde kuruluk, görme bozukluğu (anormal akomodasyon)

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Yaygın olmayan : Vertigo

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın olmayan : Palpitasyonlar, kalp yetmezliği, aritmi
Bilinmiyor : Taşikardi

Vasküler hastalıklar:
Bilinmiyor : Deride kızarıklık

Gastrointestinal hastalıklar:
Çok yaygın : Ağız kuruluğu
Yaygın : Dispepsi, konstipasyon, abdominal ağrı, gaz, diyare

Bilinmiyor : Gastroözofajiyal reflü, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Bilinmiyor : Deride kuruluk, anjiyoödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın : Dizüri
Yaygın olmayan : Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın : Yorgunluk, periferal ödem
Yaygın olmayan : Göğüs ağrısı

Demans tedavisi için kolinesteraz inhibitörleri alan hastalarda tolterodin tedavisine başlandıktan sonra demans semptomlarında alevlenme (konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, delüzyon gibi) bildirilmiştir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Toplam 710 pediyatrik hasta ile 12 haftadan uzun bir süre yürütülen iki randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz 3 çalışmada, üriner bölge enfeksiyonları, diyare ve anormal davranışlı hastaların oranları tolterodin ile tedavi edilen hastalarda plasebodan daha yüksek bulunmuştur (üriner bölge enfeksiyonu: Tolterodin %6,8, plasebo %3,6; diyare: Tolterodin %3,3, plasebo %0,9; anormal davranış: Tolterodin %1,6, plasebo %0,4) (bkz. Bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gönüllülere tek doz olarak verilen en yüksek tolterodin tartarat dozu, 12,8 mg'dır. Gözlenen en ciddi advers etki akomodasyon bozuklukları ve idrar yapma zorluğu olmuştur.

GİNLOBA SR'ın doz aşımında, hastaya gastrik lavaj yapılmalı ve aktif kömür verilmelidir. Semptomlar aşağıda açıklandığı şekilde tedavi edilir:
- Ciddi santral antikolinerjik etkiler (halüsinasyonlar, şiddetli eksitasyon gibi): Fizostigmin verilir.
- Konvülsiyon veya belirgin eksitasyon: Benzodiazepinler uygulanır.
- Solunum yetmezliği: Suni solunum uygulanır.
- Taşikardi: Beta-blokerler ile tedavi edilir.
- Üriner retansiyon: Kateterizasyon ile tedavi edilir.
- Midriyazis: Pilokarpin göz damlası damlatılır ve/veya hasta karanlık bir odaya alınır.

Dört günden daha uzun süre 8 mg hemen salımlı tolterodin kullanıldığında (hemen salımlı formülasyonda tavsiye edilen günlük dozun iki katı ve uzun etkili kapsül formülasyonunda oluşan pikin üç katına eşdeğer), QT aralığında uzama görülmüştür. GİNLOBA SR doz aşımında, QT uzamasının tedavisi için standart destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner frekans ve inkontinans ilaçları
ATC kodu: G04BD07

Etki mekanizması

Tolterodin, kompetitif ve spesifik bir muskarinik reseptör antagonisti olup, *in vivo* olarak tükürük bezinden çok mesaneye seçicilik göstermektedir.

Farmakodinamik etkileri

Tolterodin metobolitlerinden bir tanesi (5-hidroksimetil türevi), tolterodine benzer bir farmakolojik profile sahiptir. Bu metabolit, hızlı metabolizatörlerde tolterodinin terapötik etkisine önemli derecede katkıda bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tedavinin etkisi 4 haftada beklenebilir.

Faz III programında, primer sonlanım noktası, haftalık idrara çıkma sayısında azalma ve sekonder sonlanım noktaları ise, 24 saatlik işemede azalma ve her bir işemede işenen ortalama hacim artışıydı. Bu parametreler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Günde tek doz Tolteridin SR 4 mg ile plasebonun karşılaştırıldığı 12 haftalık çalışma. Başlangıç değerlerine göre mutlak değişiklik ve % değişiklik oranı. Plasebo ile karşılaştırmalı olarak Tolteridin SR ile tedavi farkı: Tahmin edilen en küçük haneler ortalaması ve % 95 güven aralığı ile.

	Tolteridin SR 4 mg Günde bir kez (n=507)	Plasebo (n=508)	Plaseboya karşı tedavi farkı: Ortalama değişim ve % 95 güven aralığı	Plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlılık (p-değeri)
Haftalık idrar kaçırma sayısı	-11,8 (%-54)	-6,9 (%-28)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	< 0,001
24 saatte idrara çıkma sayısı	-1,8 (%-13)	-1,2 (%-8)	-0,6 (-1; -0,2)	0,005

Her idrara çıkmada boşaltılan ortalama hacim (ml)	+34 (%+27)	+14 (%+12)	+20 (14; 26)	<0,001

* Bonferroni'ye göre %97,5 güven aralığı

12 haftalık tedavi sonrasında; Tolterodin SR grubunda %23,8 (121/507) ve plasebo grubunda %15,7 (80/508) hasta, subjektif olarak hiç ya/da minimal mesane şikayetleri olduğunu belirtti.
Başlangıçta ürodinamik değerlendirmeleri yapılan hastalarda tolterodinin etkileri değerlendirilmiş ve ürodinamik sonuçlara göre hastalar ürodinami pozitif (motor sıkışma hissi) veya ürodinami negatif (duyusal sıkışma hissi) gruba ayrılmıştır. Her grupta, hastalar tolterodin veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmada, tolterodinin duysal acil idrara çıkma dürtüsü olan hastalarda plasebodan üstün etkileri olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır.

Tolterodinin QT aralığı üzerine klinik etkileri, yaşlı ve önceden kardiyovasküler hastalığı bulunan hastaları da içeren 600'ü aşkın tedavi edilen hastadan alınan EKG ile çalışılmıştır. QT değişiklikler plasebo ve tedavi edilen gruplar arasında belirgin farklılık göstermemiştir.

Tolterodinin QT-uzaması üzerindeki etkisi, 18-55 yaşlarında 48 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde araştırılmıştır. Gönüllülere günde iki kez 2 mg ve günde iki kez 4 mg tolterodin çabuk salımlı formülasyonları verilmiştir. Tolterodin doruk plazma konsantrasyonlarında (1 saat) elde edilen sonuçlar (Friderica düzeltmeli), günde iki kez 2 mg ve günde iki kez 4 mg tolterodin dozlarıyla QTc aralığında sırasıyla 5 ve 11,8 milisaniye artış göstermiştir. Aktif internal kontrol olarak kullanılan moksifloksasinde (400 mg) bu artış 19,3 milisaniye olmuştur. Farmakokinetik/farmakodinamik bir model, günde iki kez 2 mg tolterodin alan yavaş metabolizatörlerde (CYP2D6'den yoksun) QTc aralığı artışının, günde iki kez 4 mg alan hızlı metabolizörlerle karşılaştırılabilir olduğunu öngörmektedir. Tolterodinin her iki dozunda da, metabolik profillerinden bağımsız olarak gönüllülerin hiçbirinde mutlak QTcF 500 milisaniye aşılmamış veya taban seviyede 60 milisaniye değişimi olmamıştır ki bunlar her iki veri için de önemli eşik değerleri kabul edilmektedir. Günde iki kez 4 mg ile elde edilen doruk maruziyet seviyesi (C_{max}), tolterodin SR kapsülleriyle elde edilen en yüksek terapötik dozun üç katıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda etkililik gösterilmemiştir. Sık idrara çıkma ve idrar kaçırma yakınması olan 5-10 yaşlarındaki toplam 710 pediyatrik hasta (486 tolterodin uzun etkili kapsül, 224 plasebo), iki faz 3 randomize, plasebo kontrollü, çift kör, 12 haftalık çalışmada incelenmiştir. İki çalışmada da haftalık toplam inkontinans epizodu sayısının başlangıç değerlerinden değişimi açısından iki grup arasında önemli herhangi bir fark görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Bu formülasyona özgü spesifik farmakokinetik özellikler:
Uzun etkili tolterodin kapsülleri, tolterodinin hemen salınan tabletlerine kıyasla daha yavaş emilir. Bunun sonucunda, maksimum serum konsantrasyonları kapsüllerin uygulanmasından 4 (2-6) saat sonra elde edilir. Kapsül formunda uygulanan tolterodinin yarı ömrü, güçlü metabolizatörlerde yaklaşık 6 saat, CYP2D6'nın bulunmadığı zayıf metabolizatörlerde yaklaşık 10 saattir. Kararlı durum konsantrasyonlarına, kapsülün uygulanmasından sonraki 4 gün içinde erişilir.
Gıdaların, kapsüllerin biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.
Emilim:
Tolterodin, oral uygulama sonrasında karaciğerde CYP2D6'nın katalize ettiği ilk-geçiş metabolizmasına uğrar ve farmakolojik olarak eşdeğer etkinliğe sahip major metaboliti olan 5-hidroksimetil türevi oluşur.

Tolterodinin mutlak biyoyararlanımı, hastaların büyük bir çoğunluğunu oluşturan güçlü metabolizatörlerde %17, CYP2D6'nın bulunmadığı zayıf metabolizatörlerde ise %65'tir.

Dağılım:

Tolterodin ve 5-hidroksimetil metaboliti primer olarak orosomukoide bağlanır. Bağlanmayan kısım, ana bileşik ve 5-hidroksimetil türevi için sırasıyla %3,7 ve %36'dır. Tolterodinin dağılım hacmi 113 L'dir.

Biyotransformasyon:
Tolterodin oral uygulama sonrasında karaciğer tarafından yoğun metabolizasyona uğratılır. Primer metabolizma yolu, polimorfik CYP2D6 enzimi üzerinden gerçekleşir ve 5-hidroksimetil metabolitinin oluşumuyla sonuçlanır. İleri metabolizma yolları sonucunda 5-karboksilik asit ve N-dealkile 5-karboksilik asit metabolitleri açığa çıkar. İdrarda saptanan metabolitler içinde bu metabolitlerin oranları sırasıyla %51 ve %29'dur. Toplumun yaklaşık %7 oranındaki küçük bir bölümünde CYP2D6 etkinliği bulunmaz. Bu bireylerde (zayıf metabolizatörler) belirlenen metabolizma yolu, CYP3A4 aracılığıyla dealkilasyondur, oluşan metabolit N-dealkile tolterodine olup klinik etkinliğe katılmaz. Toplumun geriye kalan bölümü, güçlü metabolizatörler olarak adlandırılır. Güçlü metabolizatörlerde tolterodinin sistemik klerensi yaklaşık 30 L/saat'tir. Zayıf metabolizatörlerdeki düşük klerens, anlamlı düzeyde (yaklaşık 7 kat) yüksek serum tolterodin konsantrasyonlarına neden olur ve 5-hidroksimetil metaboliti konsantrasyonları ihmal edilebilir düzeyde bulunur.

5-hidroksimetil metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve tolterodinle eşdeğer etkinliğe sahiptir. Tolterodin ve 5-hidroksimetil metabolitinin proteinlere bağlanmadaki farkları nedeniyle, zayıf metabolizatörlerde, serbest tolterodinin EAA (Eğri Altı Alanı) değeri, aynı dozajın uygulandığı CYP2D6 aktivitesi bulunan hastalardaki serbest tolterodin ve 5-hidroksimetil metabolitinin kombine EAA değerine benzer bulunur. Güvenlilik, tolerabilite ve klinik cevap, fenotipten bağımsız olarak benzer bulunmuştur.

Eliminasyon:
[^{14}C]-tolterodin uygulamasını takiben, radyoaktivitenin yaklaşık %77'si idrar, %17'si feçes yoluyla atılır. Verilen dozun %1'den azı değişmemiş olarak, %4'ü ise 5-hidroksimetil metaboliti şeklinde atılmaktadır. Karboksillenmiş metabolit ve buna karşılık gelen dealkillenmiş metabolit, idrarla atılan miktarın sırasıyla %51 ve %29'unu oluşturur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Terapötik doz aralığında lineer farmakokinetik gösterir.
Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer sirozu bulunan hastalarda, serbest tolterodin ve 5-hidroksimetil metabolitinin konsantrasyonları yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (insülin klerensi GFR ≤ 30 ml/dk), serbest tolterodin ve 5-hidroksimetil metabolitinin ortalama konsantrasyonları iki katına çıkar. Bu hastalarda diğer metabolitlerin plazma düzeyleri de belirgin derecede (12 kata kadar) artmıştır. Bu metabolitlerin artmış konsantrasyonlarının klinik anlamı bilinmemektedir.

Hafif-orta derecede böbrek bozukluğunda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Her mg doz başına etkene maruziyet erişkin ve adolesanlarda benzerdir. Ortalama mg doz başına maruziyet, 5- 10 yaş aralığındaki çocuklarda yetişkinlere göre yaklaşık iki kattır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1)

5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Toksisite, genotoksisite ve karsinojenisite çalışmalarında, ilacın farmakolojik etkisi haricinde klinik açıdan önemli sayılabilecek hiç bir etkiye rastlanmamıştır.

Reprodüktif çalışmalar fare ve tavşanlarda yapılmıştır.

Farelerde fertilite veya üreme fonksiyonu üzerine etkiler görülmemiştir. İnsanlar için tavsiye edilen en yüksek dozun 7-20 katı daha yüksek dozlarda, C_{maks} veya EAA, embriyo ölümü ve malformasyon gözlenmiştir.

Tavşanlarda, malformatif etkiler gözlenmemiştir. Ancak çalışmalarda insanların tedavisinde beklenenden 20 veya 3 kat daha yüksek plazma maruziyeti (C_{maks} veya EAA) söz konusudur.

Tolterodin ve aktif insan metabolitleri, köpek purkinje liflerinde (terapötik düzeylerin 14–75 katında) aksiyon potansiyeli süresini uzatır (%90 repolarizasyon) ve klonlanmış eter-a-go-go- ilişkili gen (hERG) kanallarında (terapötik düzeylerin 0,5 – 26,1 katında) K^+ akımını bloke eder. Köpeklerde, tolterodin ve insan metabolitleri (terapötik düzeylerin 3,1– 61 katında) QT aralığında uzama gözlenmiştir. Bu bulguların klinikle ilişkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Polivinil asetat
Povidon
Sodyum lauril sülfat
Silika
Dokusat sodyum
Hidroksipropil metilselüloz
Magnezyum Stearat
Etil selüloz
Trietil sitrat
Metakrilik asit-etil akrilat kopolimer tozu
1,2-propilen glikol
Indigo carmine – FD&C Blue 2 (E132)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren şekilde şeffaf PVC/PE/PVDC-Alüminyum folyo blisterde ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No: 5
Levent, Şişli, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ