

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DETRUSITOL SR 4 mg  
tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje tolterodini hydrogenotartras 4 mg (odpovídá tolterodinium 2,74 mg).

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 123,7 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku: modré tobolky s bílým symbolem firmy a číslicí „4“ obsahující bílé až téměř bílé peletky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a urgencye u pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dospělí (včetně starších pacientů):*

Doporučené dávkování je 4 mg 1x denně s výjimkou pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo se závažným zhoršením funkce ledvin ( $GFR \leq 30$  ml/min), kde je doporučeno dávkování 2 mg 1x denně (viz body 4.4 a 5.2). V případě obtěžujících nežádoucích účinků se může dávka snížit ze 4 mg na 2 mg 1x denně.

Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním se mohou užít nezávisle na příjmu potravy a polykají se celé.

Účinnost léčby by měla být po 2 – 3 měsících znovu zhodnocena (viz bod 5.1).

*Děti:*

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla dosud stanovena, proto se DETRUSITOL SR nedoporučuje podávat dětem.

#### 4.3 Kontraindikace

Tolterodin je kontraindikován u pacientů s:

- močovou retencí
- nekontrolovaným glaukomem s úzkým úhlem
- myastenii gravis
- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

- těžkou ulcerózní kolitidou
- toxickým megakolonem.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tolterodin je nutné podávat s opatrností pacientům s:

- významnou obstrukcí močových cest s rizikem retence moči
- poruchami gastrointestinálního traktu obstrukčního typu, např. při stenóze pyloru
- poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2)
- poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2)
- vegetativní neuropatií
- hiátovou hernií
- rizikem snížené gastrointestinální motility

Opakované podání celkové perorální denní dávky tolterodinu s okamžitým uvolňováním v dávkách 4 mg (terapeutická) a 8 mg (supraterapeutická) vedlo k prodloužení intervalu QTc (viz bod 5.1). Klinický význam těchto nálezů není jasný a závisí na individuálních rizikových faktorech a vnímavosti pacienta.

Tolterodin by měl být podáván s opatrností pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, zahrnující:

- vrozené nebo prokázaně získané prodloužení QT intervalu
- poruchy elektrolytové rovnováhy jako hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie
- bradykardie
- závažné již existující srdeční onemocnění (tj. kardiomyopatie, ischemie myokardu, arytmie, městnavé srdeční selhání)
- současné podávání léků, o kterých je známo, že prodlužují QT interval včetně antiarytmik skupiny IA (např. chinidin, prokainamid) a skupiny III (např. amiodaron, sotalol).

Toto platí zvláště při užívání silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 5.1). Současná léčba silnými inhibitory CYP3A4 má být vyloučena (viz bod 4.5).

Stejně jako u všech léků určených pro léčbu hyperaktivního močového měchýře je třeba před zahájením léčby vyloučit organickou příčinu urgencye a frekvence močení.

Tento přípravek by neměli užívat pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance fruktosy, malabsorpcí glukosy-galaktosy nebo insuficiencí sacharosy-izomaltasy.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná systémová léčba silnými CYP3A4 inhibitory, jako jsou makrolidová antibiotika (např. erythromycin a klarithromycin), antimykotika (např. ketokonazol a itraconazol) a inhibitory proteáz se nedoporučuje vzhledem ke zvýšení plazmatických koncentrací tolterodinu u slabých CYP2D6 metabolizérů a z toho plynoucího rizika předávkování (viz bod 4.4).

Současná léčba jinými léky s antimuskarinovými vlastnostmi může mít za následek výraznější terapeutický efekt a nežádoucí účinky. Naopak, terapeutický účinek tolterodinu může být snížen současným užíváním agonistů muskarinových cholinergních receptorů.

Účinek prokinetik jako metoklopramidu a cisapridu může být tolterodinem snížen.

Současná léčba fluoxetinem (silný CYP2D6 inhibitor) nevede ke klinicky významné interakci, jelikož tolterodin a jeho CYP2D6 dependentní metabolit 5-hydroxymethyl tolterodin jsou ekvivalentní.

Studie lékových interakcí neprokázaly interakce s warfarinem nebo kombinovanými perorálními kontraceptivy (ethinylestradiol/levonorgestrel).

Klinická studie naznačuje, že tolterodin není metabolickým inhibítozem CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 nebo 1A2. Proto se nepředpokládá zvýšení plazmatických hladin současně s tolterodinem podávaných léků, které jsou metabolizovány těmito izoenzymovými systémy.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Neexistují dostatečná data o užití tolterodinu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo. Proto se nedoporučuje užívat DETRUSITOL SR během těhotenství.

##### Kojení

Nejsou dostupná data týkající se vylučování tolterodinu do mateřského mléka. Užívání tolterodinu v době kojení je třeba se vyvarovat.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek může vyvolat závratě, slabost a rozmazané vidění, a tím zhoršit schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Tolterodin může vyvolat vzhledem k farmakologickému účinku mírné až střední antimuskarinové účinky jako sucho v ústech, dyspepsii a syndrom suchého oka.

Níže uvedená tabulka shrnuje údaje o nežádoucích účincích z klinických studií s přípravkem DETRUSITOL SR a ze sledování po uvedení na trh. Nejčastěji bylo hlášeno sucho v ústech, a to u 23,4% léčených přípravkem DETRUSITOL SR a u 7,7% pacientů léčených placebem.

	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	Není známo ( $\geq 1/10\ 000$ až 1/1000)
Infekce a infestace		Sinusitida		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita blíže neurčená	Anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy			Nervozita	Zmatenost, halucinace, dezorientace
Poruchy nervového systému		Závratě, somnolence, bolest hlavy	Parestézie, zhoršení paměti	
Poruchy oka		Syndrom suchého oka, abnormální vidění včetně poruchy akomodace		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Srdeční poruchy			Palpitace, srdeční selhání, arytmie	Tachykardie
Cévní poruchy				Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Dyspepsie, zácpa, bolest břicha, nadýmání, průjem		Gastroezofageální reflux, zvracení
Poruchy kůže a				Angioedém, suchá

podkožní tkáň				kůže
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Retence moči	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, periferní edém	Bolest na hrudi	

U pacientů s demencí, kteří byli léčeni inhibitory cholinesterázy, byly po zahájení léčby tolterodinem hlášeny případy zhoršení příznaků demence (např. zmatenost, dezorientace, bludy).

#### Pediatrická populace:

Ve 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě slepých pediatrických studiích fáze III trvajících 12 týdnů, kde bylo zahrnuto 710 pacientů, byl poměr pacientů s infekcemi močového traktu, průjmem a změnami v chování vyšší u pacientů užívajících tolterodin, než placebo (infekce močového traktu: tolterodin 6,8%, placebo 3,6%; průjem: tolterodin 3,3%, placebo 0,9%; změny chování: tolterodin 1,6%, placebo 0,4%) (viz bod 5.1).

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adrese:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejvyšší jednorázová dávka tolterodin-hydrogen-tartarátu podaná dobrovolníkům byla 12,8 mg v jedné dávce v lékové formě s okamžitým uvolňováním. Při této dávce se projeví jako nejzávažnější nežádoucí účinky poruchy akomodace a mikce.

Případné předávkování se léčí výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí.

#### Léčba symptomů je následující:

- Těžké centrální anticholinergní účinky (např. halucinace, těžká excitace): podání fysostigminu.
- Přetrvávající excitace a křeče: podání benzodiazepinů.
- Respirační insuficience: řízená ventilace.
- Tachykardie: podání betablokátorů.
- Retence moče: katetrizace.
- Mydriáza: pilokarpin kapky do očí a/nebo umístění pacienta do tmavé místnosti.

U celkové denní dávky 8 mg tolterodinu s okamžitým uvolňováním (2x vyšší než doporučená denní dávka u formy s okamžitým uvolňováním a s vrcholovou koncentrací, která je ekvivalentní trojnásobku dosažené koncentrace u tobolek s prodlouženým uvolňováním) podávaného po dobu alespoň čtyř dnů bylo pozorováno prodloužení QT intervalu. V případě předávkování tolterodinem je třeba zahájit standardní podpůrnou léčbu pro úpravu prodlouženého QT intervalu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: močová spasmolytika

ATC kód: G04BD07

Tolterodin je *in vivo* kompetitivní antagonist muskarinových receptorů s vyšší selektivitou pro močový měchýř než pro receptory slinných žláz. Jeden z metabolitů tolterodinu (5-hydroxymethylový derivát) vykazuje farmakologický profil podobný profilu mateřské látky. U silných metabolizérů přispívá tento metabolit značnou měrou k terapeutickému účinku (viz bod 5.2).

Účinek léčby lze očekávat do 4 týdnů.

V klinickém hodnocení fáze III bylo primárním sledovaným ukazatelem snížení počtu epizod inkontinence za týden a sekundárním sledovaným ukazatelem bylo snížení počtu mikcí za 24 hodin a zvýšení středního objemu moči na 1 mikci. Tyto parametry jsou uvedeny v následující tabulce.

V níže uvedené tabulce je srovnání účinku léčby při podání přípravku DETRUSITOL SR 4 mg 1x denně po dobu 12 týdnů v porovnání s placebem; absolutní změny a procentuální změny vztaženy k bazálním hodnotám.

Rozdíl v léčbě přípravkem DETRUSITOL SR 4 mg a placebem: Průměrné změny a 95% konfidenční interval odhadnuté podle Metody nejmenších čtverců.

	<b>DETRUSITOL SR 4 mg 1 x denně (n=507)</b>	<b>Placebo (n=508)</b>	<b>Rozdíl v léčbě přípravkem DETRUSITOL a placebem (průměrná změna; 95% CI)</b>	<b>Statistická významnost vs. placebo (hodnota p)</b>
Počet epizod inkontinence za týden	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Počet mikcí během 24 hodin	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Střední objem moči na 1 mikci (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14; 26)	<0,001

\*) 97,5% konfidenční interval podle Bonferronho

Po 12 týdnech léčby udávalo 23,8 % pacientů (121/507) ve skupině užívající DETRUSITOL SR a 15,7 % pacientů (80/508) ve skupině užívající placebo subjektivně žádné nebo jen minimální obtíže týkající se močového měchýře.

Účinek tolterodinu byl hodnocen u pacientů s urodynamickým vyšetřením, kteří byli poté rozděleni podle výsledků do skupiny urodynamicky pozitivních (motorická urgence) a urodynamicky negativních (senzorická urgence). V každé skupině byli pacienti dále randomizováni k užívání tolterodinu nebo placebo. Studie neposkytla přesvědčivý důkaz, že by byl tolterodin u pacientů se senzoricou urgencí účinnější než placebo.

Stanovení klinického efektu tolterodinu na QT interval je založeno na analýze EKG vyšetření získaných od více než 600 léčených pacientů zahrnujících i osoby vyššího věku a pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním. Změny QT intervalu se u pacientů užívajících placebo a pacientů léčených tolterodinem významně nelišily.

Vliv tolterodinu na prodloužení QT intervalu byl dále studován na 48 zdravých dobrovolnících mužského i ženského pohlaví ve věku 18-55 let. Účastníkům byl podáván tolterodin v dávkách 2 mg a 4 mg 2x denně. Vrcholové plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) u slabých metabolizérů odpovídaly přibližně dvojnásobku hodnot koncentrací dosažených u silných metabolizérů. Výsledky (s korekcí Fridericia) měření provedeného během dosažení vrcholových koncentrací tolterodinu (za 1 hodinu) ukázaly průměrné prodloužení QTc intervalu o 5,0 msec při dávkách tolterodinu 2 mg 2x denně, 11,8 msec při dávkách 4 mg 2x denně a 19,8 msec u moxifloxacinu. Ani po jedné z obou dávek tolterodinu nedošlo u účastníků k překročení klinicky významné hranice 500 msec pro QTcF ani k prodloužení o více než 60 msec oproti výchozí hodnotě, a to bez ohledu na metabolický profil. Vrcholová

koncentrace ( $C_{\max}$ ) po dávce 4 mg 2x denně odpovídá trojnásobku  $C_{\max}$  dosažené po podání nejvyšší terapeutické dávky přípravku DETRUSITOL SR v tobolkách.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním tolterodinu se vyznačují pomalejší absorpcí tolterodinu než je tomu u tablet s okamžitým uvolňováním. V praxi je dosaženo maximálních plazmatických koncentrací obvykle za 4 (2-6) hodiny po podání tobolky. Poločas rozpadu tolterodinu podaného v tobolce je kolem 6 hodin u silných a kolem 10 hodin u slabých metabolizérů (postrádající CYP2D6). Ustálené plazmatické koncentrace je dosaženo během 4 dnů podávání tobolek. Jídlo biologickou dostupnost přípravku neovlivňuje.

### *Absorpce*

Po perorálním podání je tolterodin katalyzován při prvním průchodu játry systémem CYP2D6, s výsledným vytvořením 5-hydroxymethyl derivátu, hlavního farmakologicky ekvipotentního metabolitu.

Absolutní biologická dostupnost tolterodinu je 17 % u silných metabolizérů (většina pacientů), a 65 % u slabých metabolizérů (postrádající CYP2D6).

### *Distribuce*

Tolterodin a jeho 5-hydroxymethyl metabolit se primárně váží na orosomukoid. Volná frakce představuje 3,7 % tolterodinu a 36 % 5-hydroxymethyl derivátu. Distribuční objem tolterodinu je 113 litrů.

### *Eliminace*

Tolterodin je po perorálním podání rychle metabolizován v játrech. Primárně se metabolizuje polymorfním enzymem CYP2D6 na 5-hydroxymethyl metabolit. Další metabolismus vede k vytvoření metabolitů 5-karboxylové kyseliny (51%) a N-dealkylovaných metabolitů 5-karboxylové kyseliny (29%), odstraněných močí. Podskupina populace (okolo 7 %) postrádá CYP2D6 aktivitu. Jako metabolická cesta byla u těchto osob (slabí metabolizéři) identifikována dealkylace enzymem CYP3A4 na N-dealkylovaný tolterodin, který nemá podíl na klinickém účinku. Zbytek populace patří k silným metabolizérům. Systémová clearance tolterodinu u silných metabolizérů je okolo 30 l/hod. U slabých metabolizérů snížená clearance vede k významnému zvýšení plazmatické koncentrace tolterodinu (asi 7x) při zanedbatelné koncentraci 5-hydroxymethylového metabolitu.

5-hydroxymethylový metabolit je farmakologicky aktivní a ekvivalentní s tolterodinem. Z důvodu rozdílů charakteristiky proteinové vazby tolterodinu a 5-hydroxymethylového metabolitu je expozice (AUC) volného tolterodinu u slabých metabolizérů podobná kombinované expozici volného tolterodinu a 5-hydroxymethylového metabolitu u pacientů s CYP2D6 aktivitou při stejném dávkovacím režimu. Bezpečnost, tolerance a klinická odpověď jsou obdobné bez ohledu na fenotyp.

Po podání [ $^{14}\text{C}$ ]-tolterodinu je tento značený analog ze 77 % vylučován močí a ze 17 % stolicí. Méně než 1 % léčiva je nalézáno v nezměněné formě, asi 4 % představuje jeho 5-hydroxymethylový metabolit. Karboxylovaný metabolit je zastoupen 51 % a odpovídající dealkylovaný metabolit 29 % z objemu léčiva vyloučeného močí.

V rozmezí terapeutických dávek je farmakokinetika lineární.

### *Zvláštní skupiny pacientů*

#### Porucha funkce jater

U osob s jaterní cirhózou byla zjištěna přibližně 2x vyšší hladina volného tolterodinu a jeho 5-hydroxymethyl metabolitu (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce ledvin

Střední hladina volného tolterodinu a jeho 5-hydroxymethyl metabolitu je u pacientů se závažnou poruchou ledvin (clearance inulinu GFR  $\leq$  30 ml/min) dvojnásobná. Plazmatické hladiny ostatních metabolitů byly u těchto pacientů značně (až 12x) zvýšeny. Klinický význam zvýšených hladin těchto metabolitů není znám. Údaje u mírného až středně těžkého postižení ledvin nejsou k dispozici (viz body 4.2 a 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve farmakologických studiích toxicity, genotoxicity, karcinogenity a bezpečnosti nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky, s výjimkou těch, které jsou ve vztahu k farmakologickému účinku přípravku.

Reprodukční studie byly prováděny na myších a králících.

Tolterodin neměl žádné účinky na fertilitu a reprodukční funkce u myši. Úmrtí a malformace embrya způsobené tolterodinem byly pozorovány při plazmatické expozici u  $C_{max}$  20x vyšší nebo AUC 7x vyšší než u léčených lidí.

U králíků nebyl pozorován žádný malformační účinek, přestože studie byly vedeny při plazmatické koncentraci ( $C_{max}$  nebo AUC) 20x nebo 3x vyšší, než je očekávána u léčených lidí.

Tolterodin stejně jako jeho aktivní lidské metabolity prodlužuje trvání akčního potenciálu (90% repolarizace) v Purkyňových vláknkách u psů (při 14 – 75násobné terapeutické hladině) a blokuje proud  $K^+$  v klonovaných lidských ether-a-go-go-odpovídajících genových (hERG) kanálech (při 0,5 – 26,1násobné terapeutické hladině). U psů bylo pozorováno prodloužení QT intervalu po podání tolterodinu a jeho lidských metabolitů (při 3,1 – 61,0 násobné terapeutické hladině). Klinická významnost těchto poznatků není známa.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Tobolka

Zrněný cukr (sacharosa, kukuřičný škrob)

Hypromelosa 2910

Disperze ethylcelulosity 18,8% (čištěná voda, ethylcelulosa, roztok amoniaku 28%, střední nasycené triacylglyceroly, kyselina olejová)

#### Plášť tobolky

Želatina

#### Bílý inkoust

Šelak

Oxid titaničitý, E 171

Propylenglykol

Simetikon

#### Barviva

Indigokarmín, E 132

Oxid titaničitý, E 171.

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Druh obalu:*

- a) bílá PE lahvička se šroubovacím bezpečnostním PP uzávěrem, krabička
- b) blistr PVC/PVDC/Al, krabička

*Velikost balení:*

- a) 30, 90 tobolek v lahvičce
- b) 14, 28, 49, 84, 98 a 280 tobolek v blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

53/236/02-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

25.9.2002 / 23.4.2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23.4.2014