

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UROFLOW® 2 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Tolterodin hidrojen tartarat 2 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat (Tip A) 7 mg

Sodyum stearil fumarat 3 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Acil işeme hissi, sık idrara çıkma veya idrar kaçırma gibi semptomlarla kendini gösteren aşırı aktif mesanenin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Günde iki kez 2 mg önerilir. Ciddi yan etkiler oluşursa, doz günde iki kez 1 mg'a düşürülerek verilebilir. Tedavinin etkisi 2-3 ay sonra yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş veya böbrek işlevleri ciddi derecede (GFR \leq 30ml/dk.) bozuk hastalarda günde iki kez 1 mg önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda tolterodinin etkinliği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle çocuklar için tolterodin önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Günde iki kez 2 mg önerilir. Ciddi yan etkiler oluşursa, doz günde iki kez 1 mg'a düşürülerek verilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tolterodin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Üriner retansiyon
- Kontrol edilemeyen dar açılı glokom
- Myastenia gravis
- Tolterodin veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Ağır ülseratif kolit
- Toksik megakolon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tolterodin aşağıdaki durumlarda dikkatle kullanılmalıdır:

- İdrar retansiyonu riski olan ciddi mesane çıkış obstrüksiyonu
- Gastrointestinal obstrüktif hastalık, örneğin; pilor stenozu
- Böbrek hastalığı (bkz. Bölüm 4.2)
- Karaciğer hastalığı (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)
- Otonomik nöropati
- Hiatus hernisi
- Gastrointestinal motilitede azalma riski

Tolterodinin, 4 mg (terapötik) ve 8 mg (supraterapötik) gibi toplam günlük dozlarının çoklu uygulamalarında QT aralığında uzama görülebilir.

QT aralığında uzama riski olan aşağıdaki durumlarda tolterodin dikkatle kullanılmalıdır:

- Konjenital veya edinsel QT uzaması
- Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit düzensizlikleri
- Bradikardi
- Kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi, aritmi ve konjestif kalp yetmezliği gibi kalp hastalıklarının varlığı
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla (sınıf IA ve sınıf IIIA antiaritmikler) birlikte kullanım

Tedavi başlatılmadan önce acil idrara çıkma ihtiyacının ve sıklığının organik nedenleri araştırılmalıdır.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda 10 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metabolizması yavaşlamış hastalarda, makrolid antibiyotikler (örn; eritromisin, klaritromisin), antifungal ajanlar (örn; ketokonazol, itrakonazol) ve antiproteazlar gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri serum tolterodin konsantrasyonlarını yükselterek doz aşımına neden olabileceğinden, birlikte kullanılmaları önerilmez.

Antimuskarinik özelliklere sahip ilaçlar ile birlikte kullanıldığında terapötik etkinlik ve advers etkiler daha belirginleşebilir. Buna karşılık, muskarinik reseptör agonistleri ile birlikte uygulandığında tolterodinin terapötik etkisi azalabilir.

Metoklopramid ve sisaprid gibi prokinetik ajanların etkisi tolterodin ile azalabilir.

Tolterodin ve CYP2D6 bağımlı metaboliti olan 5-hidroksimetil tolterodin eşdeğer potence olduklarından, güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan floksetinle birlikte verilmesi klinik açıdan önemli etkileşimlere yol açmamaktadır.

Klinik çalışmalar, varfarin veya kombine oral kontraseptiflerle (etinil östradiyol/levonorgestrel) herhangi bir etkileşimin olmadığını göstermiştir.

DeneySEL amaç için kullanılan metabolik ilaçlar ile yapılan klinik bir çalışmada, CYP2D6, 2C19, 3A4 ya da 1A2'nin etkilerinin, tolterodin tarafından inhibe edildiğine dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tolterodin gebelik döneminde uygulandığında ciddi doğum kusurlarına yol açabileceğinden, gebe kalma olasılığı olan kadınlarda uygun doğum kontrolü yöntemleri uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tolterodin kullanımına ilişkin yeterli sayıda veri yoktur.

İnsanlarda risk potansiyeli bilinmemektedir.

Bu nedenle gebelik sırasında tolterodin kullanımı önerilmez.

Laktasyon dönemi

Tolterodinin, anne sütüne geçişine ilişkin yeterli veri bulunmadığından emzirme sırasında tolterodin kullanımından kaçınılmalıdır.

Üreme Yeteneği (Fertilite)

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında üreme sistemine toksik olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3) İnsanlarda risk potansiyeli bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tolterodin, akomodasyon bozukluğuna neden olabileceğinden ve reaksiyon zamanını etkileyebileceğinden, araba ve makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Farmakolojik etkileri nedeniyle tolterodin, ağız kuruluğu, dispepsi ve gözyaşı üretiminde azalma gibi hafif-orta derecede antimuskarinik etkilere neden olabilmektedir.

Aşağıdaki tablo, tolterodinin klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemsel çalışmalar sırasında elde edilen verilerini sunmaktadır. Tolterodinle tedavi edilen hastaların %35'inde ve plasebo verilenlerin ise %10'unda görülen ağız kuruluğu, en sık bildirilen yan etkidir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥ 10); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Çok seyrek: Anjiyoödem dahil anafilaktoid reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Sinirlilik

Seyrek: Halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, uyuklama, parestezi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Konfüzyon

Göz hastalıkları

Yaygın: Gözlerde kuruma, anormal akomodasyonun da dahil olduğu görme bozuklukları

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Taşikardi, çarpıntı ve aritmi

Çok seyrek: Kalp yetmezliği

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Dispepsi, konstipasyon, karın ağrısı, meteorizm, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kuru cilt

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu

Genel bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

On iki ay boyunca yürütülmüş ve toplam 720 çocuğun dahil edildiği iki adet faz III randomize, plasebo kontrollü çift-kör çalışmada, tolterodin ile tedavi edilen hastalarda idrar yolu enfeksiyonları, diyare ve davranış bozuklukları görülme oranı plaseboya oranla daha yüksek bulunmuştur. (idrar yolu enfeksiyonu: tolterodin % 6,8, plasebo % 3,6; diyare: tolterodin % 3,3, plasebo %0,9; anormal davranışlar: tolterodin % 1,6, plasebo % 0,4) (bkz bölüm 5.1).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Gönüllülere verilen tolterodin hidrojen tartarat'ın en yüksek dozu 12,8 mg olup tek doz olarak verilmiştir. En ciddi istenmeyen etkiler akomodasyon bozuklukları ve işeme zorlukları olmuştur.

Doz aşımı durumunda gastrik lavaj yapılmalı ve aktif kömür verilmelidir.

Semptomlar aşağıdaki gibi tedavi edilir:

- Merkezi sinir sistemi üzerine ciddi antikolinergik etkiler (örn:halüsinasyonlar, řiddetli eksitasyon): Fizostigmin verilir.
- Konvülsiyon ve belirgin eksitasyon: Benzodiazepin uygulanır.
- Solunum yetmezliği: Suni solunum uygulanır.
- Taşikardi: Beta-blokerlerle tedavi edilir.
- İdrar retansiyonu: Üriner kateterizasyon uygulanır.
- Midriyazis: Pilocarpinli göz damlalarıyla tedavi edilir ve/veya hasta karanlık bir odaya alınır.

Tolterodinin günlük toplam 8 mg'lık dozda dört gün boyunca uygulanmasıyla QT aralığında uzama gözlenmiştir. Doz aşımı durumunda, QT uzamasına yönelik standart destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner antispazmodik

ATC Kodu: G04B D07

Tolterodin; *in vivo* olarak tükürük bezlerinden çok mesaneye yönelik seçicilik gösteren, kompetitif ve spesifik bir muskarinik reseptör antagonistidir. Tolterodin metabolitlerinden biri (5-hidroksimetil türevi) tolterodine benzer farmakolojik profile sahiptir. Bu metabolit, terapötik etkiye önemli derecede katkıda bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Tedavinin etkisi 4 hafta içerisinde bařlar.

Aşağıdaki tabloda 4 ve 12 hafta boyunca günde iki kez 2 mg dozda verilen tolterodinle plasebo tedavisi karşılaştırılmıştır.

Deđişken	4 haftalık çalışma			12 haftalık çalışma		
	Tolterodin günde iki kez 2 mg	Plasebo	Plaseboya göre istatistiksel açıdan anlamlı	Tolterodin günde iki kez 2 mg	Plasebo	Plaseboya göre istatistiksel açıdan anlamlı
24 saatte işeme sayısı	-1.6 (-%14) n=392	- 0.9 (-%8) N=189	*	-2.3 (-%20) n=354	-1.4 (-%12) n=176	**
24 saatte idrar kaçırma sayısı	- 1.3 (-%38) n=288	-1.0 (-%26) N=151	Belirlenmemiř	-1.6 (-%47) n=299	-1.1 (-%32) n=145	*

Bir seferde işenen ortalama miktar (ml)	+25 (+%17) n=385	+12 (+%8) N=185	***	+35 (+%22) n=354	+10 (+%6) n=176	***
Tedavi sonrası mesane sorunları olmayan veya minimal derecede olanların sayısı (%)	%16 n=394	%7 N=190	**	%19 n=356	%15 n=177	Önemsiz

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Tolterodinin QT aralığına etkisi çeşitli klinik çalışmalarda incelenmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler yaşlılar ve kalp-damar hastalıkları olanlar dahil olmak üzere 600'ü aşkın hastanın elektrokardiyogramlarına dayanmaktadır. Plasebo ve tedavi grubunda QT aralığındaki değişiklikler anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Genellikle QT aralığındaki uzamanın önemli olmadığı anlaşılmaktadır.

Pediyatrik hastalar:

Çocuk hastalardaki etkinliği gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Tolterodin hızla emilir. Tolterodin ve 5- hidroksimetil metaboliti doz alımından 1-3 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Güçlü metabolize etme yetisine sahip kişilerde tolterodin tabletlerin yarılanma ömrü 2-3 saat, CYP2D6 yetersizliği olan zayıf metabolize etme yetisine sahip olanlarda ise yaklaşık 10 saattir. Tabletlerin verilmesinden sonraki 2 gün içinde kararlı durum plazma konsantrasyonuna erişilir.

Oral yolla uygulamanın ardından tolterodin, karaciğerde CYP2D6 sistemiyle metabolize olarak farmakolojik açıdan eşdeğer potence metaboliti olan 5-hidroksimetil türevine dönüşür.

Tolterodinin mutlak biyoyararlanımı metabolize etme yetisi güçlü kişilerde (hastaların büyük bir bölümü) % 17 iken CYP2D6 yetersizliği olan metabolize etme yetisi zayıf kişilerde ise % 65'dir.

Gıdalarla birlikte alındığında tolterodin düzeyleri artsa da, serbest tolterodin ve aktif 5- hidroksimetil metabolitinin metabolizasyonu etkilenmez.

Dağılım:

Tolterodin ve 5-hidroksimetil metaboliti birincil olarak orosomukoide bağlanır. Serbest fraksiyonu % 3,7 ve metaboliti ise % 36'sını oluşturur. Tolterodinin dağılım hacmi 113 litredir.

Biyotransformasyon:

Oral yolla verilen tolterodin önemli oranlarda karaciğerde metabolize edilir. Tolterodin başlıca polimorfik enzim olan CYP2D6 tarafından farmakolojik olarak aktif 5-hidroksimetil metabolitine dönüştürülür. Ayrıca idrarla atılan metabolitlerin sırasıyla %51 ve % 29'unu oluşturan 5-karboksilik asit ve N-dealkilizan metabolitlerine de metabolize olmaktadır. İnsanların küçük bir bölümü (yaklaşık % 7'si) CYP2D6 aktivitesine sahip değildir. Bu zayıf metabolize etme yetisine sahip kişilerde metabolik yolak olarak klinik etkide herhangi bir pay sahibi olmayan CYP3A4 enzimiyle N-dealkilize tolterodine dealkalinizasyon tanımlanmıştır. Popülasyonun geri kalan bölümü güçlü metabolize edici yetiye sahiptir. Metabolize etme yetisi güçlü kişilerde tolterodinin sistemik klirensi yaklaşık 30 l/saat düzeyindedir. Metabolize etme yetisi zayıf kişilerde, azalmış klirens serum tolterodin konsantrasyonunun anlamlı derecede (yaklaşık 7 kat) yükselmesine yol açarken 5-hidroksimetil metabolitinin konsantrasyonu ihmal edilebilir düzeylerde dir.

5-hidroksimetil metaboliti farmakolojik olarak etkin ve tolterodinle eşdeğer potestedir. Hastanın fenotipine bakılmaksızın güvenirlilik, tolerans ve klinik yanıt benzerlik gösterir.

Eliminasyon:

Tolterodin başlıca idrar yolu (%77) ve feçes (%17) ile atılır. Dozun % 1'den azı değişmeden ve yaklaşık % 4'ü 5-hidroksimetil metaboliti olarak atılır. İdrarla atılan ilaç hacminin % 51'i karboksil ve % 29'u dealkilize metabolitten ibarettir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Terapötik aralıktaki dozajlar doğrusal bir farmakokinetiğe sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda serbest tolterodin ve 5 hidroksimetil metabolitine maruziyetin iki kat arttığı belirlenmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek hastalığı olanlarda (kreatinin klirensi $GFR \leq 30$ ml/dk), serbest tolterodin ve 5 hidrosimetil metabolitine ortalama maruziyet iki kat artar. Bu hastalarda diğer metabolitlerin plazma düzeyleri belirgin derecede yükselmiştir (12 kata kadar). Bu metabolitlere artan maruziyetin klinik anlamı bilinmemektedir. Hafif-orta derecede böbrek bozukluklarına ilişkin herhangi bir veri yoktur (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Erişkin ve ergenlerde miligram bazında maruz kalınan etkin madde miktarı denk düzeydedir. Erişkinlere göre 5-10 yaş arası çocuklarda miligram bazında etkin maddeye maruziyet yaklaşık 2 kat daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Reproduktif çalışmalar fare ve tavşanlar üzerinde yapılmıştır. Tolterodin farelerin dölleme veya üreme fonksiyonları üzerine herhangi bir etki göstermemiştir. Tedavi edilen hastalarda kullanılan dozların ancak 7-20 katı yüksek plazma konsantrasyonlarında, embriyolarda mortalite ve malformasyonlar gözlenmiştir.

Tavşanlarda yapılmış çalışmalarda, tedavi edilen hastalarda kullanılan dozların 3-20 katı yüksek plazma konsantrasyonlarında bile herhangi bir malformasyona rastlanmamıştır.

Tolterodin ve aktif metabolitleri, köpeklerde (tedavi edici düzeyin 14-75 katı dozlarda) Purkinje liflerinde aksiyon potansiyelinin (% 90 repolarizasyon) süresini uzatır ve klonlanmış insan eter go-go genleri (hERG) kanallarında (tedavi edici düzeylerin 0,5-26,1 katında) K⁺ akışını bloke eder. Tolterodin (tedavi edici düzeylerin 3,1 -61,0 katı dozlarda) ve metabolitlerinin uygulanmasından sonra QT aralığının uzadığı belirlenmiştir. Bu bulguların klinik anlamı belli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Kolloidal anhidrus silika

Sodyum stearil fumarat

Kaplama:

Hipromelloz 2910/5

Makrogol 6000

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit boyası (E172)

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklama koşullarına ilişkin özel önlemler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Saydam PVC/PVDC/Alüminyum blister ambalaj içerisine 28 ve 56 film kaplı tablet

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü

Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San.ve Tic.A.Ş..

Büyükdere Cad. No:193

Levent 34394 Şişli-İstanbul

Tel: (0 212) 339 39 00

Faks: (0 212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

227-25

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:06.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ