

DETRUSITOL® SR

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Detrusitol® SR

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: tolterodine tartrate

Each extended-release capsule for oral administration contains tolterodine tartrate 2 mg or 4 mg corresponding to 1.37 mg and 2.74 mg tolterodine, respectively.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Extended release capsules

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Detrusitol SR is indicated for the treatment of overactive bladder with symptoms of urinary urgency, frequency, and/or urge incontinence.

4.2 Posology and method of administration

General

The extended-release capsules can be taken with or without food and must be swallowed whole (see Section 5.2 – Pharmacokinetic properties, Pharmacokinetic characteristics).

Adults (including the Elderly)

The recommended total daily dose is 4 mg. Dosage with tolterodine capsules is 4 mg once daily. The total daily dose may be reduced to 2 mg, based on individual tolerability.

Use in Children

Safety and effectiveness in children have not yet been established.

Use in Impaired Renal Function

The recommended total daily dose is 2 mg (i.e., tolterodine capsules 2 mg once daily) for patients

with impaired renal function (see Section 4.4 – Special warnings and precautions for use).

Use in Impaired Hepatic Function

The recommended total daily dose is 2 mg (i.e., tolterodine capsules 2 mg once daily) for patients with impaired hepatic function (see Section 4.4 – Special warnings and precautions for use).

Use with Potent CYP3A4 Inhibitors

The recommended total daily dose is 2 mg (i.e., tolterodine capsules 2 mg once daily) for patients receiving concomitant ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors, (see Section 4.4 – Special warnings and precautions for use, CYP3A4 inhibitors, and Section 4.5 – Interactions with other medicinal products and other forms of interaction).

4.3 Contraindications

Tolterodine is contraindicated in patients with

- Known hypersensitivity to tolterodine or any other component of the product
- Urinary retention
- Uncontrolled narrow angle glaucoma

4.4 Special warnings and precautions for use

Tolterodine should be used with caution in the following patients

- At risk for urinary retention
- At risk for decreased gastrointestinal motility
- With impaired renal function (see Section 4.2 – Posology and method of administration, Use in Impaired Renal Function, and Section 5.2 – Pharmacokinetic properties, *Specific patient groups*)
- With impaired hepatic function (see Section 4.2- Posology and method of administration, Use in Impaired Hepatic Function and Section 5.2 Pharmacokinetic properties, *Specific patient groups*)
- With Myasthenia gravis

In a study of the effect of tolterodine immediate-release tablets on the QT interval, the effect on the QT interval appeared greater for 8 mg/day (two times the therapeutic dose) compared to 4 mg/day and was more pronounced in CYP2D6 poor metabolizers (PM) than extensive metabolizers (EMs) (see Section 5.1 – Pharmacodynamic properties).

The effect of tolterodine 8 mg/day was not as large as that observed after four days of therapeutic dosing with the active control moxifloxacin. However, the confidence intervals overlapped.

These observations should be considered in clinical decisions to prescribe tolterodine extended-release capsules for patients with:

- Congenital or documented acquired QT prolongation
- Patients who are taking Class IA (e.g., quinidine, procainamide) or Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications

CYP3A4 inhibitors

The recommended total daily dose of tolterodine is 2 mg for patients on concomitant medication with potent CYP3A4 inhibitors, such as macrolide antibiotics (e.g., erythromycin and clarithromycin) or azole antifungal agents (e.g., ketoconazole, itraconazole and miconazole) (see Section 4.2 – Posology and method of administration, Use with Potent CYP3A4 Inhibitors, and Section 4.5 – Interactions with other medicinal products and other forms of interaction).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions are possible with other drugs metabolised by or inhibiting cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) or CYP3A4. Concomitant treatment with fluoxetine does not result in a clinically significant interaction.

Ketoconazole, a potent inhibitor of CYP3A4, significantly increased plasma concentrations of tolterodine when co-administered to poor metabolizers (i.e., persons devoid of CYP2D6 metabolic pathway). For patients receiving ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors, the recommended total daily dose is 2 mg (see Section 4.2 – Posology and method of administration, Use with Potent CYP3A4 Inhibitors, and Section 4.4 – Special warnings and precautions for use, CYP3A4 inhibitors).

Clinical studies have shown no interactions with warfarin or combined oral contraceptives (ethinyl estradiol/levonorgestrel).

A clinical study with marker drugs for the major P450 isoenzymes has not shown any evidence that the activity of CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 or 1A2 will be inhibited by tolterodine.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no studies in pregnant women. Therefore, tolterodine should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus.

Lactation

Use of tolterodine during lactation should be avoided, since no data on excretion into breast milk in humans are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The ability to drive and use machines may be negatively affected. Patients should be advised to exercise caution.

4.8 Undesirable effects

Tolterodine may cause mild to moderate antimuscarinic effects, like dryness of the mouth, dyspepsia and reduced lacrimation.

Clinical Trials: Adverse events considered potentially drug-related from studies of tolterodine capsules are provided below.

Infections and Infestations: sinusitis

Immune System Disorders: allergic reactions

Psychiatric Disorders: confusion

Nervous System Disorders: dizziness, headache, somnolence

Eye Disorders: abnormal vision (including abnormal accommodation), dry eyes

Ear and Labyrinth Disorders: vertigo

Vascular Disorders: flushed skin

Gastrointestinal Disorders: dry mouth, abdominal pain, constipation, dyspepsia, flatulence, gastroesophageal reflux

Renal and Urinary Disorders: dysuria, urinary retention

General Disorders and Administration Site Conditions: fatigue

The following adverse events were reported during POST-MARKETING SURVEILLANCE:

Immune System Disorders: anaphylactoid reactions

Psychiatric Disorders: disorientation, hallucinations

Nervous System Disorders: memory impairment

Cardiac Disorders: tachycardia, palpitations

Gastrointestinal Disorders: diarrhea

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: angioedema

General Disorders and Administration Site Conditions: peripheral edema

Cases of aggravation of symptoms of dementia (e.g., confusion, disorientation, delusion) have been reported after tolterodine therapy was initiated in patients taking cholinesterase inhibitors for the treatment of dementia.

4.9 Overdose

The highest dose of tolterodine given to human volunteers was 12.8 mg as single dose. The most severe adverse events observed were accommodation disturbances and micturition difficulties.

Overdosage with tolterodine can potentially result in severe central antimuscarinic effects and should be treated accordingly.

In the event of tolterodine overdose, standard supportive measures for managing QT prolongation should be adopted (see Section 4.4 – Special warnings and precautions for use, and Section 5.1 – Pharmacodynamic properties).

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Tolterodine is a competitive, specific muscarinic receptor antagonist with a selectivity for the urinary bladder over salivary glands in vivo. One of the tolterodine metabolites (5-hydroxymethyl derivative) exhibits a pharmacological profile similar to that of the parent compound. In extensive metabolisers this metabolite contributes significantly to the therapeutic effect (see Section 5.2- Pharmacokinetic properties, Metabolism).

Effect of the treatment can be expected within 4 weeks.

A total of 710 pediatric patients (486 on tolterodine extended-release capsules, 224 on placebo) aged 5-10 with urinary frequency and urge incontinence were studied in two phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week studies. The percentage of patients with urinary tract infections was higher in patients treated with tolterodine extended-release capsules (6.6%) compared to patients who received placebo (4.5%). Aggressive, abnormal and hyperactive behavior and attention disorders occurred in 2.9% of children treated with tolterodine extended-release capsules compared to 0.9% of children treated with placebo.

In the Phase III program, the primary endpoint was reduction of incontinence episodes per week and the secondary endpoints were reduction of micturitions per 24 hours and increase of mean volume voided per micturition. These parameters are presented in the following table.

Table 1: Effect of treatment with tolterodine extended-release 4 mg once daily after 12 weeks, compared with placebo. Absolute change and percentage change relative to baseline. Treatment difference tolterodine extended-release vs. placebo: Least Squares estimated mean change and 95% confidence interval.

	Detrusitol SR 4 mg once daily n=(507)	Placebo (n=508)	Treatment difference vs. placebo: Mean change and 95% CI	Statistical significance vs.placebo (p-value)
Number of incontinence episodes per week	-11.8 (-54%)	-6.9 (-28%)	-4.8 (-7.2; -2.5)*	<0.001
Number of micturitions per 24 hours	-1.8 (-13%)	-1.2 (-8%)	-0.6 (-1.0; -0.2)	0.005
Mean volume voided per micturition (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0.001

* 97.5% confidence interval according to Bonferroni

After 12 weeks of treatment 23.8% (121/507) in the tolterodine extended-release group and 15.7% (80/508) in the placebo group reported that they subjectively had no or minimal bladder problems.

The effect of tolterodine was evaluated in patients, examined with urodynamic assessment at baseline and, depending on the urodynamic result, they were allocated to a urodynamic positive (motor urgency) or a urodynamic negative (sensory urgency) group. Within each group, the patients were randomized to receive either tolterodine or placebo. The study could not provide convincing evidence that tolterodine had effects over placebo in patients with sensory urgency.

The effect of 2 mg BID and 4 mg BID of tolterodine immediate-release (tolterodine IR) tablets on the QT interval was evaluated in a 4-way crossover, double-blind, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg QD) study in healthy male (N=25) and female (N=23) volunteers aged 18-55 years. There was an approximately equal representation of CYP2D6 extensive metabolizers (EMs) and poor metabolizers (PMs). The 4 mg BID dose of tolterodine IR (two times the highest recommended dose) was chosen because this dose results in tolterodine exposure similar to that observed upon co-administration of tolterodine 2 mg BID with potent CYP3A4 inhibitors in patients who are CYP2D6 poor metabolizers (see Section 4.4 – Special warnings and precautions for use, and Section 4.9 – Overdose).

Table 2 summarizes the mean change from baseline to steady state in corrected QT interval (Fridericia's QTcF and population-specific QTcP) relative to placebo at the time of peak tolterodine

(1 hour) and moxifloxacin (2 hour) concentrations. QT interval was measured manually and by machine, and data from both are presented. The reason for the difference between machine and manual read of QT interval is unclear.

Table 2: Mean (CI) change in QTc from baseline to steady state (Day 4 of dosing) at T_{max} (relative to placebo)					
DRUG/DOSE	N	QTcF (msec) (manual)	QTcF (msec) (machine)	QTcP (msec) (manual)	QTcP (msec) (machine)
Tolterodine 2 mg BID ¹	48	5.01 (0.28, 9.74)	1.16 (-2.99, 5.30)	4.45 (-0.37, 9.26)	2.00 (-1.81, 5.81)
Tolterodine 4 mg BID ¹	48	11.84 (7.11, 16.58)	5.63 (1.48, 9.77)	10.31 (5.49, 15.12)	8.34 (4.53, 12.15)
Moxifloxacin 400 mg QD ²	45	19.26 ³ (15.49, 23.03)	8.90 (4.77, 13.03)	19.10 ³ (15.32, 22.89)	9.29 (5.34, 13.24)

¹At T_{max} of 1 hr; 95% Confidence Interval

²At T_{max} of 2 hr; 90% Confidence Interval

³The effect on QT interval with 4 days of moxifloxacin dosing in this QT trial may be greater than typically observed in QT trials.

The QT effect of tolterodine immediate-release tablets appeared greater for 8 mg/day (two times the therapeutic dose) compared to 4 mg/day. The effect of tolterodine 8 mg/day was not as large as that observed after four days of therapeutic dosing with the active control moxifloxacin.

There appeared to be a greater QTc interval increase in PMs than in EMs after tolterodine treatment in this study (see Section 4.4 – Special warnings and precautions for use, and Section 4.9 – Overdose).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic characteristics: Tolterodine extended-release capsules give a slower absorption of tolterodine than the immediate-release tablets do. As a result, the maximum serum concentrations are observed 4 (2-6) hours after administration of the capsules. The apparent half-life for tolterodine given as the capsule is about 6 hours in extensive and about 10 hours in poor metabolisers (devoid of CYP2D6). Steady-state concentrations are reached within 4 days

after administration of the capsules. There is no effect of food on the bioavailability of the capsules.

Absorption: After oral administration tolterodine is subject to CYP2D6 catalysed first-pass metabolism in the liver, resulting in the formation of the 5-hydroxymethyl derivative, a major pharmacologically equipotent metabolite. The absolute bioavailability of tolterodine is 17% in extensive metabolisers, the majority of the patients, and 65% in poor metabolisers (devoid of CYP2D6).

Distribution: Tolterodine and the 5-hydroxymethyl metabolite bind primarily to alpha-1 acid-glycoprotein. The unbound fractions are 3.7% and 36%, respectively. The volume of distribution of tolterodine is 113 L.

Metabolism: Tolterodine is extensively metabolised by the liver following oral dosing. The primary metabolic route is mediated by the polymorphic enzyme CYP2D6 and leads to the formation of the 5-hydroxymethyl metabolite. Further metabolism leads to formation of the 5-carboxylic acid and N-dealkylated 5-carboxylic acid metabolites, which account for 51% and 29% of the metabolites recovered in the urine, respectively. A subset (about 7%) of the population is devoid of CYP2D6 activity. The identified pathway of metabolism for these individuals (poor metabolisers) is dealkylation via CYP3A4 to N-dealkylated tolterodine, which does not contribute to the clinical effect. The remainder of the population is referred to as extensive metabolisers. The systemic clearance of tolterodine in extensive metabolisers is about 30 L/h. In poor metabolisers the reduced clearance leads to significantly higher serum concentrations of tolterodine (about 7-fold) and negligible concentrations of the 5-hydroxymethyl metabolite are observed.

The 5-hydroxymethyl metabolite is pharmacologically active and equipotent with tolterodine. Because of the differences in the protein-binding characteristics of tolterodine and the 5-hydroxymethyl metabolite, the exposure (AUC) of unbound tolterodine in poor metabolisers is similar to the combined exposure of unbound tolterodine and the 5-hydroxymethyl metabolite in patients with CYP2D6 activity given the same dosage regimen. The safety, tolerability and clinical response are similar irrespective of phenotype.

Excretion: The excretion of radioactivity after administration of [^{14}C]-tolterodine is about 77% in urine and 17% in faeces. Less than 1% of the dose is recovered as unchanged drug, and about

4% as the 5-hydroxymethyl metabolite. The carboxylated metabolite and the corresponding dealkylated metabolite account for about 51% and 29% of the urinary recovery, respectively.

The pharmacokinetics is linear in the therapeutic dosage range.

Specific patient groups:

Impaired liver function: About 2-fold higher exposure of unbound tolterodine and the 5-hydroxymethyl metabolite is found in subjects with liver cirrhosis (see Section 4.2 – Posology and method of administration, Use in Impaired Hepatic Function, and Section 4.4 – Special warnings and precautions for use).

Impaired renal function: The mean exposure of unbound tolterodine and its 5-hydroxymethyl metabolite is doubled in patients with severe renal impairment (insulin clearance $GFR \leq 30$ ml/min). The plasma levels of other metabolites were markedly (up to 12-fold) increased in these patients. The clinical relevance of the increased exposure of these metabolites is unknown. There is no data in mild to moderate renal impairment (see Section 4.2 – Posology and method of administration, Use in Impaired Renal Function, and Section 4.4 – Special warnings and precautions for use).

5.3 Preclinical safety data

In toxicity, genotoxicity, carcinogenicity and safety pharmacology studies no clinically relevant effects have been observed except those related to the pharmacological effect of the drug.

Reproduction studies have been performed in mice and rabbits

In mice, there was no effect of tolterodine on fertility or reproductive function. Tolterodine produced embryo death and malformations at plasma exposures (C_{max} or AUC) 20 or 7 times higher than those seen in treated humans.

In rabbits, no malformative effect was seen, but the studies were conducted at 20 or 3 times higher plasma exposure (C_{max} or AUC) than those expected in treated humans.

Studies in pregnant mice have shown that high doses of tolterodine cause reduced fetal weight, embryolethality and increased incidence of fetal malformations.

LPD title: tolterodine tartrate

LPD rev no.: 4.3

LPD date: March 07, 2022

Country: Thailand

CDS Reference rev.: 841; CDS Reference date: April 11, 2008

Tolterodine, as well as its active human metabolites prolong action potential duration (90% repolarization) in canine purkinje fibers (23 - 123 times therapeutic levels) and block the K⁺-current in cloned human ether-a-go-go-related gene (hERG) channels (0.8 – 14.7 times therapeutic levels). In dogs prolongation of the QT interval has been observed after application of tolterodine and its human metabolites (5.1 - 62.7 times therapeutic levels).

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sugar spheres (containing sucrose and maize starch)

Ethylcellulose, Hydroxymethylcellulose

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

Please see detail on carton.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

Store in the original carton to protect from light.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Viatrix (Thailand) Limited

LPD Revision no.: 4.3

LPD date: March 07, 2022

Country: Thailand

ดีทรูซิทอล เอส อาร์ DETRUSITOL® SR

1. ชื่อยา

ดีทรูซิทอล เอส อาร์ (Detrusitol® SR)

2. สูตรยา

ตัวยาสำคัญ tolterodine tartrate (โทลเทอโรดีน ทาร์เทรต)

ในแต่ละแคปซูลสำหรับรับประทาน ที่มีการออกฤทธิ์นาน ประกอบด้วย tolterodine tartrate ขนาด 2 มก. หรือ 4 มก. ซึ่งเป็นตัวยา tolterodine 1.37 มก.และ 2.74 มก.ตามลำดับ

3. ลักษณะยา

แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นาน

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

tolterodine มีข้อบ่งใช้รักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน ซึ่งมีอาการปัสสาวะเร่งรีบ ปัสสาวะบ่อยครั้ง และ/หรือมีอาการปัสสาวะเร่งรีบที่กลั้นปัสสาวะไม่ได้

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

โดยทั่วไป

สามารถรับประทานแคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นานนี้พร้อมอาหารหรือขณะท้องว่างก็ได้ และต้องกลืนยาทั้งเม็ดโดยห้ามเคี้ยว (ดูหัวข้อที่ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์)

ผู้ใหญ่(รวมผู้สูงอายุ)

ขนาดยาทั้งหมดต่อวันที่แนะนำ คือ 4 มก. ขนาดยา tolterodine แคปซูล คือ 4 มก.วันละครั้ง ขนาดยาทั้งหมดต่อวันอาจลดลงเหลือ 2 มก.ขึ้นอยู่กับความทนต่อยาของแต่ละบุคคล

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในเด็ก

การใช้ยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ขนาดยาทั้งหมดต่อวันที่แนะนำ คือ 2 มก. (tolterodine แคปซูล 2 มก. วันละครั้ง) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

การใช้ยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง ขนาดยาทั้งหมดต่อวันที่แนะนำ คือ 2 มก. (tolterodine แคปซูล 2 มก. วันละครั้ง) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

การใช้ร่วมกับ Potent CYP3A4 Inhibitors

ผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกับ ketoconazole หรือ สารที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง (potent CYP3A4 inhibitor) ตัวอื่นๆ ขนาดยาทั้งหมดต่อวันที่แนะนำ คือ 2 มก. (tolterodine แคปซูล 2 มก. วันละครั้ง) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และหัวข้อ 4.5 ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาและปฏิสัมพันธ์ในรูปแบบอื่น)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ tolterodine ในผู้ป่วย

- ✓ มีภาวะภูมิไวเกินต่อยา tolterodine หรือสารประกอบอื่นๆ ของยานี้
- มีอาการปัสสาวะคั่ง
- โรคต่อหินชนิดมุมแคบที่ยังไม่สามารถควบคุมได้

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ควรใช้ tolterodine ด้วยความระวังในผู้ป่วยต่อไปนี้

- มีความเสี่ยงต่อการเกิดปัสสาวะคั่ง
- มีความเสี่ยงต่อการลดการบีบตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้
- มีการทำงานของไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม)
- มีการทำงานของตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม)
- โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดร้าย (myasthenia gravis)

ในการศึกษาผลต่อ QT interval ของยา tolterodine ชนิดเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที พบว่าขนาดยา 8 มก./วัน (2 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษา) จะมีผลต่อ QT interval มากกว่าขนาดยา 4 มก./วัน และในผู้ป่วยที่มีการเมตาบอไลซ์ยาโดยเอนไซม์ CYP2D6 ไม่ดี (poor metabolizer) จะเห็นผลนี้มากกว่าผู้ป่วยที่เมตาบอไลซ์ยาได้ดี (extensive metabolizer) (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติเภสัชทางจลนศาสตร์)

ผลของยา tolterodine ขนาด 8 มก./วัน ไม่มากเท่ากับผลจากการได้รับยา moxifloxacin ที่เป็นตัวควบคุมที่ออกฤทธิ์ (active control) ในขนาดรักษาหลังจากได้รับยา 4 วัน อย่างไรก็ตามค่าความเชื่อมั่น (confidence intervals) ทับซ้อน (ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ)

ควรพิจารณาข้อสังเกตเหล่านี้ ในการตัดสินใจสั่งจ่ายยา tolterodine แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นาน สำหรับผู้ป่วยที่:

- มี QT prolongation ที่เป็นมาแต่กำเนิด หรือเกิดขึ้นภายหลังและมีหลักฐานยืนยัน QT prolongation
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่ม IA (เช่น quinidine, procainamide) หรือกลุ่ม III (เช่น amiodarone, sotalol)

CYP3A4 inhibitors

ขนาดยา tolterodine ทั้งหมดต่อวันที่แนะนำ คือ 2 มก. สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา tolterodine ร่วมกับ potent CYP3A4 inhibitor เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide (เช่น erythromycin และ clarithromycin) หรือยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole (เช่น ketoconazole, itraconazole, miconazole) (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - การใช้ร่วมกับ potent CYP3A4 inhibitors และหัวข้อ 4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น)

4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น

ปฏิกริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาอาจเกิดขึ้นได้ เมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยหรือเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) หรือ CYP3A4 การใช้ยานี้ร่วมกับยา fluoxetine ไม่มีผลทำให้เกิดปฏิกริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ในผู้ที่เมตาบอไลซ์ยาได้ไม่ดี (นั่นคือผู้ที่ขาดการเมตาบอไลซ์ยาด้วยเอนไซม์ CYP2D6) ความเข้มข้นของยา tolterodine ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อใช้ร่วมกับ ketoconazole ซึ่งเป็น potent inhibitor ของเอนไซม์ CYP3A4 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา ketoconazole หรือ potent CYP3A4

inhibitor ตัวอื่น ขนาดยาทั้งหมดต่อวันที่แนะนำ คือ 2 มก. (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีใช้ยา - การใช้ร่วมกับ potent CYP3A4 inhibitors และหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา, CYP 3A4 inhibitors)

การศึกษาทางคลินิก ไม่พบปฏิกิริยาระหว่าง tolterodine กับ warfarin หรือกับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานแบบฮอร์โมนรวม (ethinyl estradiol/levonorgestrel) เมื่อให้ยาร่วมกัน

การศึกษาทางคลินิกโดยใช้ marker drugs สำหรับ P450 isoenzymes ที่สำคัญๆ ไม่พบหลักฐานว่าการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 หรือ 1A2 จะถูกยับยั้งด้วยยา tolterodine

4.6 การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์:

ยังไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ ดังนั้นจึงควรใช้ยา tolterodine ในระหว่างการมีครรภ์ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับคุ้มค่าเมื่อชั่งน้ำหนักกันกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

สตรีที่ให้นมบุตร:

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา tolterodine ระหว่างให้นมบุตรเพราะยังไม่มีข้อมูลการขับถ่ายยาออกมาในน้ำนมมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้นานพาหนะและความคุมเครื่องจักรกล

ความสามารถในการขับขี้นานพาหนะและความคุมเครื่องจักรกลอาจได้รับผลกระทบ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ใช้ความระมัดระวัง

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

tolterodine อาจทำให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ทางด้าน antimuscarinic ได้ ในระดับอ่อนถึงปานกลาง เช่น ปากแห้ง อาหารไม่ย่อย และลดการหลั่งน้ำตา

การวิจัยทางคลินิก: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พิจารณาว่าอาจมีโอกาสมัพันธ์กับยา จากการศึกษา tolterodine ชนิดแคปซูล เป็นดังนี้

โรคติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต : ไชนส์อักเสบ

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน : ปฏิกิริยาการแพ้

ความผิดปกติทางจิต : สับสน

ความผิดปกติทางระบบประสาท : มึนงง ปวดศีรษะ ง่วงนอน

ความผิดปกติทางตา : การมองเห็นผิดปกติ(รวมถึงการปรับตาเพื่อดูใกล้ไกลผิดปกติด้วย) ตาแห้ง

ความผิดปกติทางหูและห้องหูชั้นใน : รู้สึกหมุน (vertigo)

ความผิดปกติทางหลอดเลือด : ผิวหนังแดง

ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้ : ปากแห้ง ปวดท้อง ท้องผูก อาหารไม่ย่อย ท้องอืด
อาหารขย้อนกลับจากกระเพาะอาหารสู่หลอดอาหาร (gastroesophageal reflux)

ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ : ปัสสาวะขัด ปัสสาวะคั่ง

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่บริหารยา : อ่อนล้า

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้เป็นรายงานจากการติดตามความปลอดภัยของการใช้ยาหลังยาวาง
จำหน่าย:

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน : ปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid

ความผิดปกติทางจิต: ภาวะมึนงงสับสนต่อเวลา สถานที่ บุคคล (disorientation) ประสาทหลอน

ความผิดปกติทางระบบประสาท: ความจำบกพร่อง

ความผิดปกติทางหัวใจ : หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น

ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้: ท้องเสีย

ความผิดปกติทางผิวน้ำและเนื้อเยื่อใต้ผิวน้ำ : angioedema

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่บริหารยา : บวมปลายมือปลายเท้า (peripheral edema)

มีรายงานโรคสมองเสื่อม (เช่น สับสน ภาวะมึนงงสับสนต่อเวลา สถานที่ บุคคล) อาการหลงผิด เหว
ลงหลังเริ่มการรักษาด้วยยา tolterodine ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cholinesterase inhibitors ในการรักษา
โรคสมองเสื่อม

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ขนาดยาสูงสุดที่เคยให้ในอาสาสมัครคือ 12.8 มก. ครั้งเดียว เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สุดที่
พบคือ การปรับตาเพื่อดูใกล้ไกลถูกรบกวนและปัสสาวะลำบาก

การได้รับยา tolterodine เกินขนาด มีโอกาสทำให้เกิดผล antimuscarinic ของระบบประสาทส่วนกลาง
อย่างรุนแรง และควรได้รับการรักษา

ในกรณีที่ได้รับยา tolterodine เกินขนาด ควรให้การรักษาภาวะ QT prolongation ตามมาตรฐานแบบ
ระดับประคองอาการ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และหัวข้อ 5.1

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ในร่างกาย tolterodine เป็น competitive antagonist ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ muscarinic receptor ที่กระเพาะปัสสาวะมากกว่าที่บริเวณต่อมน้ำลาย เมตาโบไลต์ตัวหนึ่งของยา tolterodine คือ 5-hydroxymethyl derivative มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายคลึงกับตัวยา tolterodine ในผู้ที่เมตาบอไลซ์ยาได้ดี เมตาโบไลต์ตัวนี้มีส่วนร่วมอย่างมีนัยสำคัญต่อผลของการรักษา(ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - เมตาบอไลซึม)

สามารถคาดว่าจะเห็นผลการรักษาภายใน 4 สัปดาห์

จากการศึกษาในระยะที่ 3 แบบสุ่มปิดฉากทั้งสองทาง มียาหลอกเป็นตัวควบคุม สองการศึกษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเด็กทั้งหมด 710 ราย อายุ 5-10 ปี ซึ่งมีอาการปัสสาวะบ่อยครั้ง และมีอาการปัสสาวะเร่งรีบที่กลั้นปัสสาวะไม่ได้(486 รายได้รับยา tolterodine แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นาน 224 รายได้รับยาหลอก) พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้องูทางเดินปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับยา tolterodine แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นาน (6.6%) ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (4.5%) พบอาการกำเริบ พวดิกรรรม ผิดปกติไม่อยู่หนึ่ง และมีความผิดปกติด้านสมาธิ ใน 2.9% ของเด็กที่ได้รับยา tolterodine แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นาน เทียบกับ 0.9% ในเด็กที่ได้รับยาหลอก

ในโครงการวิจัยระยะที่ 3 วัดผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) จากการลดจำนวนครั้งการกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ต่อสัปดาห์ และวัดผลลัพธ์รอง (secondary endpoint) จากการลดจำนวนครั้งของการปัสสาวะใน 24 ชม. และการเพิ่มปริมาตรเฉลี่ยของน้ำปัสสาวะต่อการขับปัสสาวะหนึ่งครั้ง ค่า parameters เหล่านี้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: ผลการรักษาด้วย tolterodine แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นานขนาด 4 มก. วันละครั้ง หลัง 12 สัปดาห์เปรียบเทียบกับยาหลอก แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงสัมบูรณ์ (absolute change) และเปอร์เซ็นต์ของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับการรักษา ความแตกต่างของการรักษาด้วย tolterodine แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นานเปรียบเทียบกับยาหลอก : ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง (Least Squares estimated mean change) และ ช่วงความเชื่อมั่น 95%

	Tolterodine แคปซูลที่	ยาหลอก	ความแตกต่างของการ	นัยสำคัญทาง
--	-----------------------	--------	-------------------	-------------

	มีการออกฤทธิ์นาน ขนาด 4 มก. วันละ ครั้ง (จำนวนผู้ป่วย 507 ราย)	(จำนวนผู้ป่วย 508 ราย)	รักษาเทียบกับยาหลอก : ค่าเฉลี่ยของการ เปลี่ยนแปลงและ ช่วง ความเชื่อมั่น 95%	สถิติเมื่อเทียบกับ ยาหลอก (p-value)
จำนวนครั้งของ การกลั้นปัสสาวะ ไม่อยู่ต่อสัปดาห์	-11.8 (-54%)	-6.9 (-28%)	-4.8 (-7.2; -2.5)*	<0.001
จำนวนครั้งของ การปัสสาวะใน24 ชั่วโมง	-1.8 (-13%)	-1.2 (-8%)	-0.6 (1.0; -0.2)	0.005
ปริมาตรเฉลี่ย ของน้ำปัสสาวะ ต่อการขับ ปัสสาวะหนึ่งครั้ง (มล.)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0.001

*ช่วงความเชื่อมั่น 97.5% ตาม Bonferroni

หลังการรักษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์พบว่า 23.8% (121/507) ในกลุ่มที่ใช้ยา tolterodine แคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นาน และ 15.7% (80/508) ในกลุ่มที่ใช้ยาหลอกรู้สึกว่ามีปัญหาด้านกระเพาะปัสสาวะหรือมีน้อย

การศึกษาผลของยา tolterodine ในผู้ป่วยโดยการประเมินยูโรไดนามิกก่อนการรักษา โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มียูโรไดนามิกเป็นบวก (motor urgency) หรือกลุ่มที่มียูโรไดนามิกเป็นลบ (sensory urgency) ขึ้นกับผลของยูโรไดนามิกว่าอยู่กลุ่มใด ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะถูกสุ่มให้ได้รับยา tolterodine หรือยาหลอก การศึกษานี้ไม่สามารถยืนยันได้ว่า tolterodine มีผลเหนือกว่ายาหลอกในผู้ป่วย sensory urgency

ผลของยา tolterodine ชนิดที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันทีขนาด 2 มก. วันละ 2 ครั้ง และขนาด 4 มก. วันละ 2 ครั้งต่อ QT interval ที่ประเมินได้จากการศึกษาแบบปิดฉลากทั้งสองทางไขว้กลุ่ม 4 กลุ่ม มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ (moxifloxacin 400 มก. วันละครั้ง) ศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี เป็นเพศชาย (25 ราย) และเพศหญิง (23 ราย) อายุ 18-55 ปี มีกลุ่มที่เมตาบอไลซ์ยาได้ดีด้วยเอนไซม์ CYP2D6 และกลุ่มเมตาบอไลซ์ยาได้ไม่ดีในจำนวนเท่าเทียมกันโดย

ประมาณ การเลือกขนาดยา 4 มก. วันละ 2 ครั้ง ของ tolterodine ชนิดปลดปล่อยทันที (2 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ) เนื่องจากขนาดยานี้ส่งผลให้ปริมาณยา tolterodine ในร่างกายคล้ายคลึงกับที่ได้ในการใช้ยา tolterodine 2 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ potent CYP3A4 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีการเมตาบอลิซึมยาโดยเอนไซม์ CYP2D6 ไม่ดี (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และหัวข้อ 4.9 การได้รับยาเกินขนาด)

ตารางที่ 2 สรุปค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของ corrected QT interval (Fridericia's QTcF และ QTcP ในกลุ่มประชากรที่จำเพาะเจาะจง) จากระดับพื้นฐาน(ก่อนได้รับยา) ถึงระดับยาคงที่สัมพันธ์กับยาหลอก ณ เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดของยา tolterodine (1 ชม.) และ moxifloxacin (2 ชม.) ทำการวัด QT interval ด้วยมือและเครื่อง ซึ่งได้แสดงข้อมูลของการวัดทั้งสองแบบความแตกต่างระหว่างการอ่านค่า QT interval ด้วยเครื่องและมือยังไม่มีเหตุผลที่ชัดเจน

ตารางที่ 2: ค่าเฉลี่ย (CI) การเปลี่ยนแปลงของ QTc จากระดับพื้นฐานถึงระดับยาคงที่ (วันที่ 4 ของการได้รับยา) ณ เวลาที่ยาถึงระดับสูงสุดในเลือด (T_{max}) (สัมพันธ์กับยาหลอก)

ยา/ขนาดยา	จำนวนผู้ป่วย (N)	QTcF (มิลลิวินาที) (วัดด้วยมือ)	QTcF (มิลลิวินาที) (วัดด้วยเครื่อง)	QTcP (มิลลิวินาที) (วัดด้วยมือ)	QTcP (มิลลิวินาที) (วัดด้วยเครื่อง)
tolterodine ขนาด 2 มก. วันละ 2 ครั้ง ¹	48	5.01 (0.28,9.74)	1.16 (-2.99,5.30)	4.45 (-0.37,9.26)	2.00 (-1.81,5.81)
Tolterodine ขนาด 4 มก. วันละ 2 ครั้ง ¹	48	11.84 (7.11,16.58)	5.63 (1.48,9.77)	10.31 (5.49,15.12)	8.34 (4.53,12.15)
Moxifloxacin ขนาด 400 มก. วันละครั้ง ²	45	19.26 ³ (15.49,23.03)	8.90 (4.77,13.03)	19.10 ³ (15.32,22.89)	9.29 (5.34,13.24)

1. ณ เวลา T_{max} 1ชม. ; 95% Confidence Interval

2. ณ เวลา T_{max} 2ชม. ; 90% Confidence Interval

3. ผลต่อ QT interval เมื่อได้รับขนาดยา moxifloxacin เป็นเวลา 4 วัน ในการศึกษาเรื่อง QT นั้นอาจมีค่าสูงกว่าค่า QT ที่ได้ตามรูปแบบจากการศึกษา QT

ผลต่อ QT ของยา tolterodine ชนิดเม็ดที่มีการปลดปล่อยด้วยยาทันที สำหรับขนาดยา 8 มก./วัน (2

เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษา) ปรากฏว่าสูงกว่าผลของยา 4มก./วัน ผลของยา tolterodine 8 มก./วัน ไม่มากเท่ากับผลที่ได้หลังจากได้รับยา moxifloxacin ที่เป็นตัวควบคุมที่มีฤทธิ์ในขนาดรักษาเป็นเวลา 4 วัน

ในการศึกษาที่ปรากฏว่าค่า QTc interval เพิ่มขึ้น ในกลุ่มเมตาบอไลต์ยาได้ไม่ดีมากกว่าในกลุ่มเมตาบอไลต์ยาได้ดี ภายหลังจากได้รับยา tolterodine (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และหัวข้อ 4.9 การได้รับยาเกินขนาด)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์: tolterodine ในรูปแคปซูลที่มีการออกฤทธิ์นานจะมีการดูดซึมได้ช้ากว่าชนิดเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที จึงเป็นผลให้ระดับยาในซีรัมถึงระดับสูงสุดภายใน 4 (2-6) ชั่วโมงหลังรับประทาน ครึ่งชีวิตของ tolterodine ในรูปแคปซูล มีค่าประมาณ 6 ชั่วโมงในกลุ่มที่เมตาบอไลต์ยาได้ดี และประมาณ 10 ชั่วโมงในกลุ่มที่เมตาบอไลต์ยาได้ไม่ดี (ขาดเอนไซม์ CYP2D6) ความเข้มข้นของยาจะถึงระดับคงที่ภายใน 4 วันหลังรับประทานยาแคปซูล อาหารไม่มีผลต่อ bioavailability ของยาแคปซูล

การดูดซึม: หลังรับประทานยา tolterodine จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2D6 ที่ตับ (first-pass metabolism) ได้ออนุพันธ์ 5-hydroxymethyl ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์หลักที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเท่าเทียมกับ tolterodine สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่สามารถเมตาบอไลต์ยาได้ดีจะมีค่า absolute bioavailability ของ tolterodine เท่ากับ 17% และในผู้ป่วยที่เมตาบอไลต์ยาได้ไม่ดี (ขาดเอนไซม์ CYP2D6) จะมีค่า absolute bioavailability ของยาเท่ากับ 65%

การกระจายยา: tolterodine และ 5-hydroxymethyl metabolite จะจับกับ alpha-1-acid-glycoprotein เป็นส่วนใหญ่ มีส่วนที่อยู่ในรูปอิสระจำนวน 3.7% และ 36% ตามลำดับ tolterodine มีปริมาตรการกระจายยาในร่างกาย 113 ลิตร

เมตาบอลิซึม: หลังรับประทานยา tolterodine ถูกเมตาบอไลต์ส่วนใหญ่ที่ตับ ขบวนการเมตาบอไลต์หลักอาศัยเอนไซม์ CYP2D6 ซึ่งมีทั้งกลุ่มเมตาบอไลต์ยาได้ดีและไม่ดี (polymorphism) และได้เมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคือ 5-hydroxymethyl ซึ่งจะถูกลดเมตาบอไลต์ต่อไปเป็น 5-carboxylic acid และ N-dealkylated 5-carboxylic acid metabolites ในปริมาณ 51% และ 29% ของเมตาบอไลต์ที่พบในปัสสาวะตามลำดับ กลุ่มย่อยของประชากร (ประมาณ 7%) ขาดเอนไซม์ CYP2D6 การเมตาบอไลต์ยาในคนกลุ่มนี้ (ผู้ที่ เมตาบอไลต์ยาได้ไม่ดี) จะผ่านทางขบวนการ dealkylation โดยเอนไซม์ CYP3A4 จนได้ N-dealkylated tolterodine ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางคลินิก ส่วนประชากรที่เหลือจะเป็นผู้ที่

สามารถเมตาบอไลซ์ยาได้ดี การกำจัดยา tolterodine จากร่างกายในกลุ่มผู้ที่เมตาบอไลซ์ยาได้ดีมีค่าประมาณ 30 ลิตร/ชั่วโมง ในกลุ่มที่เมตาบอไลซ์ยาได้ไม่ดี ซึ่งมีการกำจัดยาลดลงนั้นีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของ tolterodine ในซีรัมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ประมาณ 7 เท่า) และความเข้มข้นของ 5-hydroxymethyl metabolite มีค่าต่ำมากจนแทบจะวัดไม่ได้

5-hydroxymethyl metabolite เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเท่าเทียมกับ tolterodine ผลจากความสามารถในการจับกับโปรตีนที่แตกต่างกันของ tolterodine และ 5-hydroxymethyl metabolite จึงทำให้พื้นที่ใต้กราฟของยา tolterodine ในรูปอิสระสำหรับผู้ป่วยที่เมตาบอไลซ์ยาได้ไม่ดี จะมีลักษณะคล้ายกับพื้นที่ใต้กราฟของ tolterodine ในรูปอิสระรวมกับ 5-hydroxymethyl metabolite ในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ CYP2D6 ปกติ (เมตาบอไลซ์ยาได้ดี) ที่ได้รับยา tolterodine ในขนาดเดียวกัน ดังนั้นความปลอดภัย ความทนต่อยา และการตอบสนองต่อการรักษาจะเหมือนกันไม่ว่าจะมีความสามารถในการเมตาบอไลซ์ยาเป็นแบบใด (phenotype)

การขับถ่ายยา : การขับสารกัมมันตรังสีออกจากร่างกายหลังรับประทาน [¹⁴C]- tolterodine พบมีการขับออกทางปัสสาวะประมาณ 77% และทางอุจจาระประมาณ 17% ยาที่ถูกขับออกในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่า 1% และในรูป 5-hydroxymethyl metabolite ประมาณ 4% สำหรับ carboxylated metabolite และ dealkylated metabolite ตรวจพบในปัสสาวะได้ประมาณ 51% และ 29% ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์ของยามีลักษณะเป็นเส้นตรงในช่วงขนาดยาที่ใช้สำหรับการรักษา

ผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม:

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง: ในผู้ป่วยโรคไตแข็งพบว่า มีระดับ tolterodine ในรูปอิสระและ 5-hydroxymethyl metabolite สูงเป็น 2 เท่าของผู้ป่วยปกติที่ได้รับยานี้ในขนาดเดียวกัน (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง: ค่าเฉลี่ยของระดับ tolterodine ในรูปอิสระและ 5-hydroxymethyl metabolite ในร่างกายจะสูงเป็น 2 เท่า ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (inulin clearance GFR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 มล./นาที) ระดับของสารเมตาบอไลต์อื่นๆ ในพลาสมา เพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด (มากขึ้นถึง 12 เท่า) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบผลทางคลินิกของการเพิ่มของสารเมตาบอไลต์เหล่านี้ในร่างกาย ไม่มีข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - การใช้ยาในผู้ป่วยที่มี

การทำงานของไตบกพร่องและหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาในระยะก่อนคลินิก

ในการศึกษาด้านพิษวิทยา ความเป็นพิษทางพันธุกรรม การก่อมะเร็ง และความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ไม่พบผลที่สัมพันธ์กับผลทางคลินิก ยกเว้นผลที่สัมพันธ์กับผลทางเภสัชวิทยาของยาเท่านั้น

การศึกษาการสืบพันธุ์ในหนูและกระต่าย

ในหนู (mice) ไม่พบว่า tolterodine มีผลต่อการเจริญพันธุ์หรือการสืบพันธุ์ tolterodine ที่ระดับยาในพลาสมา (C_{max} หรือ AUC) สูงกว่า 20 หรือ 7 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษาในมนุษย์ทำให้เกิดการตายและการมีรูปร่างผิดปกติของตัวอ่อน

ในกระต่าย ไม่พบผลที่ทำให้เกิดรูปร่างผิดปกติ แต่การศึกษานี้ทำที่ระดับยาในพลาสมา (C_{max} หรือ AUC) สูงกว่า 20 หรือ 3 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษาในมนุษย์

การศึกษาในหนู (mice) ที่กำลังท้อง พบว่าการให้ยา tolterodine ในขนาดสูง จะทำให้น้ำหนักตัวของลูกหนู (foetus) ลดลง อัตราการตายของตัวอ่อนและอุบัติการณ์ของการเกิดรูปร่างผิดปกติในลูกหนูเพิ่มขึ้น

tolterodine และเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ในมนุษย์ จะยืด action potential duration (90% repolarization) ใน canine purkinje fiber ให้ยาวนานขึ้น (23 ถึง 123 เท่าของระดับยาที่ใช้รักษา) และจะปิดกั้นกระแสโปตัสเซียม (K^+ current) ในช่องสัญญาณ cloned human ether-a-go-go-related gene (hERG) (0.8-14.7 เท่าของระดับยาที่ใช้รักษา) ในสุนัขพบ QT interval ยาวขึ้นหลังให้ยา tolterodine และเมตาบอไลต์ของยาในมนุษย์ (5.1 – 62.7 เท่าของระดับยาที่ใช้รักษา)

6. รายละเอียดทางเภสัชศาสตร์

6.1 รายชื่อส่วนประกอบอื่นในตำรับยา

sugar spheres (ประกอบด้วย ซูโครส และแป้งข้าวโพด), ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose

6.2 ความไม่เข้ากันกับยาตัวอื่น

ไม่มีรายงาน

LPD title: tolterodine tartrate

LPD rev no.: 4.3

LPD date: March 07, 2022

Country: Thailand

CDS Reference no.: 841; CDS Reference date: April 11, 2008

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส และควรเก็บยาในขวดหรือกล่องยาเดิมเพื่อป้องกันแสง

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Revision No.: 4.3

LPD date: March 07, 2022

Country: Thailand