

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### Δ TOLDEX

4 mg, kapsula s produženim oslobađanjem, tvrda  
*tolterodin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TOLDEX 4 mg kapsula s produženim oslobađanjem: jedna kapsula sadrži 4 mg tolterodin tartarata, što odgovara 2,74 mg tolterodina.

Za popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s produženim oslobađanjem, tvrda.

TOLDEX 4 mg kapsule s produženim oslobađanjem su svijetloplave, neprozirne kapsule.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje urgentne inkontinencije i/ili povećane učestalosti i potrebe za mokrenjem, što se može javiti u bolesnika sa sindromom pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Odrasli (uključujući i stariju populaciju)

Preporučena doza iznosi 4 mg jednom dnevno, osim kod bolesnika sa oštećeneom funkcijom jetre ili teškim oštećenjem bubrega (GFR  $\leq$  30 ml/min).

Kapsule s produženim oslobađanjem mogu se uzimati s hranom ili neovisno o obroku, te se moraju progutati cijele.

Efekat terapije potrebno je procijeniti nakon 2-3 mjeseca (vidjeti dio 5.1).

##### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost tolterodina nije potvrđena u djece (vidjeti dio 5.1). Stoga se primjena tolterodin kapsula s produženim oslobađanjem ne preporučuje u djece.

#### 4.3 Kontraindikacije

TOLDEX je kontraindiciran u bolesnika s:

- urinarnom retencijom
- nekontroliranim glaukomom uskog ugla
- mijastenijom gravis
- poznatom preosjetljivošću na tolterodin ili neku od pomoćnih supstanci
- teškim ulceroznim kolitisom
- toksičnim megakolonom.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Tolterodin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s:

- značajnom opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura s rizikom za urinarnu retenciju
- gastrointestinalnim opstruktivnim poremećajima, npr. stenoza pilorusa
- bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 4.2 i 5.2)
- bolešću jetre (vidjeti dio 4.2 i 5.2)
- neuropatijom autonomnog živčanog sistema
- hijatalnom hernijom
- povećanim rizikom smanjenog gastrointestinalnog motiliteta.

Pokazalo se da višekratna oralna ukupna dnevna doza od 4 mg (terapijska doza) i 8 mg (veće od terapijske doze) tolterodina s trenutnim otpuštanjem produžuju QT interval (vidjeti dio 5.1). Klinički značaj ove činjenice nije jasan i ovisi o individualnim faktorima rizika i osjetljivosti svakog bolesnika. Tolterodin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika kod kojih su prisutni faktori rizika za produženje QT intervala uključujući:

- kongenitalno ili stečeno produženje QT intervala
- poremećaj elektrolita kao npr. hipokalijemija, hipomagnezemija i hipokalcemija
- bradikardija
- značajne bolesti srca (kardiomiopatija, ishemija miokarda, aritmija, kongestivno zatajenje srca)
- istovremeno uzimanje lijekova koji produžuju QT interval uključujući antiaritmike skupine IA (npr. kvinidin, prokainamid) i skupine III (amiodaron, sotalol).

To je posebno značajno u slučaju primjene snažnih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 5.1). Istovremeno liječenje sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Kao i sa svim oblicima liječenja simptoma povećane učestalosti i potrebe za mokrenjem te urgentne inkontinencije, trebaju se isključiti mogući organski uzroci navedenih simptoma prije uvođenja terapije tolterodinom.

Ovaj lijek sadrži malu količinu laktoze, tako da bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istovremena sistemska primjena snažnih CYP3A4 inhibitora kao npr. makrolidnih antibiotika (eritromicin i klaritromicin), antimikotika (ketokonazol i itraconazol) i antiproteaza nije preporučljiva zbog povećanja serumske koncentracije tolterodina kod sporih CYP2D6 metabolizatora što dovodi do posljedičnog rizika predoziranja (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena drugih lijekova s antimuskarinskim učinkom može rezultirati snažnijim terapijskim učinkom i izraženijim neželjenim efektima. Suprotno tome, terapijski efekat tolterodina može biti smanjen istovremenom primjenom agonista muskarinskih holinergičkih receptora.

Efekat propulziva poput metoklopramida i cisaprida može biti smanjen primjenom tolterodina.

Istovremena terapija s fluoksetinom (snažan CYP2D6 inhibitor) ne rezultira klinički značajnom interakcijom jer su tolterodin i njegov CYP2D6 ovisan metabolit, 5-hidroksimetil tolterodin, jednako snažnog djelovanja.

Studije o interakcijama nisu pokazale interakciju tolterodina s varfarinom ili kombiniranim oralnim kontraceptivima (etinil estradiol/levonorgestrel).

Jedna klinička studija je pokazala da tolterodin nije metabolički inhibitor CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ili 1A2. Stoga se povećanje serumske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju navedenim izoenzimima ne očekuje tokom istovremene primjene s tolterodinom.

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Ne postoje adekvatni podaci vezani uz primjenu tolterodina u trudnica.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat.

Posljedično gore navedenom, primjena tolterodin kapsula s produženim oslobađanjem ne preporučuje se u trudnoći.

##### **Dojenje**

Ne postoje podaci o izlučivanju tolterodina u majčino mlijeko. Tolterodin treba izbjegavati tokom dojenja.

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Tolterodin može izazvati poremećaje akomodacije oka i uticati na vrijeme reakcije, sposobnost upravljanja vozilima i rad na mašinama može biti smanjena.

#### **4.8 Neželjeni efekti**

Zbog svog farmakološkog efekta tolterodin može uzrokovati blage do srednje jake antimuskarinske efekte kao npr. suhoću usta, dispepsiju i suhoću oka.

Dolje navedena tablica prikazuje podatke koji su dobiveni u kliničkim ispitivanjima s tolterodinom te nakon stavljanja lijeka na tržište.. Najčešće prijavljivani neželjeni efekat je suhoća usta, koja je bila prisutna u 23,4% bolesnika koji su primali tolterodin s prilagođenim otpuštanjem u odnosu na 7,7% bolesnika koji su primali placebo.

	Vrlo često (1/10)	Često (1/100, <1/10)	Manje često (1/1000, <1/100)	Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu postojećih podataka)
Infekcije i infestacije		Sinusitis		
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost koja nije drugačije objašnjena	Anafilaktoidne reakcije
Psihijatrijski poremećaji			Nervoza	Smetenost, halucinacije, dezorijentiranost
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica, somnolencija, glavobolja	Parestezija, poremećaj pamćenja	
Poremećaji oka		Suhe oči, poremećaj vida (uključujući poremećaj akomodacije)		
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Srčani poremećaji			Palpitacije, zatajivanje srca, aritmija	Tahikardija
Krvožilni poremećaji				Crvenilo (od vrućine)
Poremećaji probavnog sustava	Suha usta	Dispepsija, konstipacija, bol u trbuhu, nadutost, proljev		Gastroezofagalni refluks, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Angioedem, suha koža
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija	Zadržavanje urina	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, periferni edemi	Bol u prsima	

Slučajevi pogoršanja simptoma demencije (npr. konfuzija, dezorijentacija, deluzija) bili su prijavljeni nakon početka terapije s tolterodinom u bolesnika koji uzimaju inhibitore holinesteraze za liječenje demencije.

**Pedijatrijska populacija**

U dvije pedijatrijske (faza III) randomizirane, placebo kontrolirane, dvostruko slijepe kliničke studije koje su provedene tokom 12 sedmica, ispitano je 710 pedijatrijskih bolesnika. Udio bolesnika s infekcijama urinarnog trakta, proljevom i poremećajem ponašanja bio je veći u onih bolesnika koji su primali tolterodin, u odnosu na one koji su primali placebo (infekcije urinarnog trakta: tolterodin 6,8%, placebo 3,6%; proljev: tolterodin 3,3%, placebo 0,9%; poremećaj ponašanja: tolterodin 1,6%, placebo 0,4%) (vidjeti dio 5.1)

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Najveća doza koja je primjenjivana u zdravih dobrovoljaca bila je 12,8 mg tolterodina kao jednokratna doza formulacije s trenutnim oslobađanjem. Najteže uočeni neželjeni efekti bili su poremećaji akomodacije oka i poremećaji mokrenja.

U slučajevima predoziranja s tolterodinom potrebno je isprati želudac i dati aktivni ugljen.

Simptomi se liječe na sljedeći način:

- teški centralni antiholinergički efekti (npr. halucinacije, teška ekscitacija): liječiti s fizostigminom
- konvulzije ili izražena ekscitacija: liječiti s benzodiazepinima
- insuficijencija disajnog sistema: liječiti potpomognutom respiracijom
- tahikardija: liječiti s  $\beta$ -blokatorima
- retencija urina: liječiti kateterizacijom
- midrijaza: liječiti s pilokarpinom i/ili smjestiti bolesnika u tamnu sobu.

Produženje QT intervala bilo je zabilježeno kod uzimanja ukupne dnevne doze od 8 mg tolterodina u obliku s trenutnim oslobađanjem (što je dvostruko više od preporučene dnevne doze lijeka s trenutnim oslobađanjem, odnosno jednako je tri puta većoj vršnoj izloženosti kod oblika s produženim oslobađanjem) tokom 4 dana. U slučaju predoziranja tolterodinom, trebaju se poduzeti uobičajene potporne mjere za zbrinjavanje produženog QT intervala.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamska svojstva**

Farmakoterapijska skupina: urinarni spazmolitik

ATK oznaka: G04BD07

Tolterodin je kompetitivni antagonist muskarinskih receptora sa selektivnošću prema mokraćnom mjehuru pri *in vivo* uslovima (selektivnost je manja prema žljezdama slinovnicama). Jedan od metabolita (5-hidroksimetil derivat) pokazuje farmakološka svojstva slična izvornoj supstanci. Kod brzih metabolizatora ovaj metabolit značajno doprinosi terapijskom efektu (vidjeti dio 5.2).

Efekat liječenja očituje se unutar 4 sedmice.

U fazi III kliničkih ispitivanja, primarni rezultat bio je smanjivanje epizoda inkontinencije u sedmici, a sekundarni rezultat bio je smanjivanje učestalosti mokrenja unutar 24 sata i povećanje prosječnog volumena po svakoj mikciji. Ovi parametri su prikazani u tablici koja slijedi.

Učinak liječenja tolterodin kapsulama s produženim oslobađanjem od 4 mg jednom na dan nakon 12 tjedana, uspoređen je s placebo. Apsolutna promjena i postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost. Razlika u liječenju tolterodin kapsulama s produženim oslobađanjem u odnosu na placebo: razlika prosječnih srednjih vrijednosti procijenjena metodom najmanjih kvadrata (engl. least squares) uz 95% interval pouzdanosti.

	Tolterodin 4 mg kapsule s produženim oslobađanjem jednom dnevno (n=507)	Placebo (n=508)	Razlika u terapiji u odnosu na placebo: srednja promjena i 95% interval pouzdanosti	Statistička značajnost u odnosu na placebo (p-vrijednost)
Broj epizoda inkontinencije sedmično	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2;-2,5%)*	< 0,001
Broj mokrenja tokom 24 sata	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0;-0,2)	0,005
Srednji volumen ispražnjen pri mokrenju (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14;26)	< 0,001

\*97,5% interval pouzdanosti po Bonferroni-ju

Nakon 12 sedmica terapije 23,8% (121/507) ispitanika koji su uzimali tolterodin u obliku kapsula s produženim oslobađanjem i 15,7% (80/508) ispitanika u placebo skupini su izjavili da subjektivno nemaju nikakvih ili imaju malih poteškoća s mokraćnim mjehurom.

Djelovanje tolterodina kod bolesnika ispitivano je urođinamičkom procjenom početne vrijednosti, a ovisno o urođinamičkom rezultatu, svrstavani su u urođinamički pozitivnu (motorički nagon na mokrenje) ili u urođinamički negativnu (senzorni nagon na mokrenje) skupinu. Unutar svake skupine, bolesnici su randomizirani na način da primaju bilo tolterodin ili placebo. Ispitivanje nije pružilo uvjerljive dokaze da tolterodin ima bolje učinke od placeba kod bolesnika sa senzornim nagonom na mokrenje.

Klinički efekti tolterodina na QT interval bili su ispitivani EKG-om u više od 600 bolesnika, uključivši starije osobe i bolesnike s već postojećim kardiovaskularnim bolestima. Promjene QT intervala nisu se značajno razlikovale između skupine na tolterodinu i placebo skupine ispitanika.

Effekti tolterodina na produženje QT intervala bili su potom ispitivani na 48 zdravih muškaraca i žena između 18 i 55 godina života. Ispitanici su dobivali 2 mg tolterodina dva puta dnevno i 4 mg tolterodina dva puta dnevno u obliku formulacije s trenutnim oslobađanjem. Rezultati (korigirani prema metodi po Fridericiju) kod vršne koncentracije tolterodina (nakon 1 sata) pokazali su prosječno produženje QT intervala od 5 i 11,8 milisekunda kod primjene 2 mg odnosno 4 mg tolterodina dva puta dnevno, a kod uzimanja moksifloksacina (400 mg), koji se koristio kao aktivna unutarjna kontrola, zabilježeno je produženje QT intervala od 19,3 milisekunda. Farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modelima procijenjeno je da su produženja QT intervala kod sporih metabolizatora (ne posjeduju CYP2D6) prilikom uzimanja tolterodina od 2 mg dva puta dnevno usporediva onima kod brzih metabolizatora prilikom uzimanja 4 mg tolterodina dva puta dnevno. Kod obje doze tolterodina, u niti jednog ispitanika, bez obzira na brzinu metaboliziranja, apsolutno produženje QT intervala nije bilo veće od 500 milisekunda koristeći QTF korekciju, tj. 60 milisekunda promjene u odnosu na početno stanje za koje se smatra da predstavlja prag za posebnu zabrinutost. Doza od 4 mg dva puta dnevno daje tri puta veće vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) od one koja se dobije prilikom upotrebe terapijskih doza tolterodin kapsula s produženim oslobađanjem.

#### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji nije dokazana. Provedene su dvije randomizirane, placebo kontrolirane, dvostruko slijepo kliničke studije (faza III) u trajanju od 12 sedmica s primjenom

tolterodina u obliku s produženim oslobađanjem. Ukupno je obrađeno 710 pedijatrijskih pacijenata (486 na tolterodinu i 224 na placebo) u dobi od 5-10 godina s učestalim mokrenjem i urgentnom inkontinencijom. Nije bilo statistički značajnih razlika između dviju ispitivanih skupina u pogledu promjena ukupnog broja epizoda inkontinencije na sedmicu u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.8).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

**Farmakokinetička svojstva specifična za ovaj farmaceutski oblik:** Tolterodin kapsule s produženim oslobađanjem karakterizira sporija apsorpcija tolterodina u odnosu na tablete s neposrednim oslobađanjem. Kao posljedica toga, maksimalne koncentracije u serumu se uočavaju 4 (2-6) sati nakon primjene kapsula. Prividni poluživot tolterodina primijenjenog u obliku kapsule je oko 6 sati kod ekstenzivnih te oko 10 sati kod slabih metabolizatora (bez CYP2D6).

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 4 dana od početka primjene kapsula. Hrana nema efekat na bioraspoloživost kapsula.

**Apsorpcija:** Nakon peroralne primjene, tolterodin podliježe metabolizmu prvog prolaska u jetri posredovanom CYP2D6, što ima za posljedicu stvaranje 5-hidroksimetil derivata, glavnog, farmakološki jednako snažnog metabolita.

Apsolutna bioraspoloživost tolterodina je 17 % kod ekstenzivnih metabolizatora, većine bolesnika te 65% kod slabih metabolizatora (bez CYP2D6).

### Distribucija

Tolterodin i 5-hidroksimetil tolterodin vežu se primarno za orozomukoid. Nevezani dijelovi iznose 3,7% i 36%, navedenim redoslijedom.. Volumen distribucije tolterodina iznosi 113 litara.

### Eliminacija

Tolterodin primijenjen oralno podliježe obimnom metabolizmu u jetri. Primarni metabolički put posredovan je polimorfnim enzimom CYP2D6 i vodi do formiranja 5-hidroksimetil metabolita. Daljnji metabolizam vodi do stvaranja 5-karboksilne kiseline i N-dealkiliranih metabolita 5-karboksilne kiseline, koji čine 51% odnosno 29% svih metabolita u urinu. Podskupina od oko 7% populacije nema aktivnost CYP2D6 enzima. Utvrđeni put metabolizma kod te populacije (spori metabolizatori) jest dealkilacija putem CYP3A4 do N-dealkiliranog tolterodina, koji ne doprinosi kliničkom efektu. Ostatak populacije se naziva brzim metabolizatorima.

Sistemska klirens tolterodina kod brzih metabolizatora iznosi oko 30 l/sat. Kod sporih metabolizatora smanjeni klirens dovodi do znatno viših serumskih koncentracija tolterodina (oko 7 puta više), a koncentracije 5-hidroksimetil metabolita su zanemarive.

5-hidroksimetil metabolit je farmakološki aktivan i ekvipotentan s tolterodinom. Zbog razlika u vezanju za proteine između tolterodina i 5-hidroksimetil metabolita, bioraspoloživost (AUC) nevezanog tolterodina u sporih metabolizatora slična je kombiniranoj bioraspoloživosti nevezanog tolterodina i 5-hidroksimetil metabolita u brzih metabolizatora kod primjene istih terapijskih doza. Sigurnost, podnošljivost i klinički odgovor su slični neovisno o fenotipu.

Ekskrecija tolterodina označenog s izotopom C<sup>14</sup> iznosi oko 77% u urinu i 17% u fecesu. Manje od 1% doze se izlučuje u nepromijenjenom obliku dok se 4% izlučuje u obliku 5 hidroksimetil derivata. Karboksilirani metabolit i odgovarajući dealkilirani metabolit čine oko 51% odnosno 29% ukupno izlučenog lijeka u urinu.

Farmakokinetika je linearna u terapijskom rasponu doza.

### Specifične populacije

#### Bolesnici s insuficijencijom jetre

Oko 2 puta veća bioraspoloživost nevezanog tolterodina i 5 hidroksimetil metabolita je nađena kod ispitanika s cirozom jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

Srednja vrijednost bioraspoloživosti nevezanog tolterodina i 5-hidroksimetil metabolita je udvostručena u bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (inulin klirens GFR ≤ 30 ml/min). Koncentracije

drugih metabolita u plazmi bile su značajno povišene kod ovih bolesnika (do 12 puta). Klinički značaj povećane izloženosti ovim metabolitima nije poznat. Ne postoje podaci vezani za blagu do srednje tešku insuficijenciju. (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

### **Pedijatrijska populacija**

Bioraspoloživost aktivne supstance po miligramu doze slična je kod odraslih i adolescenata. Srednja vrijednost bioraspoloživosti aktivne supstance po miligramu doze je otprilike dva puta veća u djece između 5 i 10 godina nego u odraslih (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U studijama koje su obuhvaćale ispitivanja toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenosti i sigurnosti primjene nisu bili uočeni klinički značajni efekti osim onih vezanih za farmakološki efekat lijeka.

Reprodukcijske studije bile su provedene na miševima i zečevima.

U miševa nije uočen utjecaj tolterodina na plodnost ili reproduktivnu funkciju. Tolterodin je prouzročio malformacije i smrt embrija kod koncentracija u plazmi ( $C_{max}$  ili AUC) koje su 20 ili 7 puta veće nego u terapijskim dozama kod ljudi.

U zečeva nisu uočene malformacije, iako su studije bile izvedene uz 20 ili 3 puta veće koncentracije u plazmi ( $C_{max}$  ili AUC) nego u terapijskim dozama kod ljudi.

Tolterodin kao i njegovi aktivni metaboliti produžuju vrijeme trajanja akcijskog potencijala (90% repolarizacije) u Purkinijevim nitima u pasa (kod 14 do 75 puta većih doza od terapijskih) te blokiraju  $K^{+}$ - strujne kanale u kloniranom ljudskom genu „ether-a-go-go“ (hERG) (kod 0,5 - 26,1 puta većih doza od terapijskih). U pasa je uočeno produženje QT intervala nakon primjene tolterodina i njegovih humanih metabolita (kod 3,1 - 61,0 puta većih doza od terapijskih). Klinički značaj ovih promjena nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

polivinilacetat

povidon

natrijum laurilsulfat

silicijum dioksid, koloidni, bezvodni

hipromeloza

natrijum dokuzat

magnezijum stearat

etilceluloza

trietilcitrat

30 postotna dispergovana metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1,

propilenglikol

indigo carmine (E132)

titanijum dioksid (E171)

želatina

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

### **6.3 Rok trajanja**

24 mjeseca

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

28 kapsula u PVC/PE/PVDC/Al blisteru (2 blistera sa po 14 kapsula).

**6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

**6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

Farmavita d.o.o. Sarajevo,  
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**Proizvođač gotovog lijeka**

Farmavita d.o.o. Sarajevo,  
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Farmavita d.o.o. Sarajevo,  
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje lijeka u promet**

Δ Toldex, kapsula s produženim oslobađanjem tvrda, 28 x 4 mg: 04-07.3-2-5621/18 od 22.01.2019.