

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolterodin ratiopharm 4 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova depotkapseli sisältää 4 mg tolterodiinitartraattia, mikä vastaa 2,74 mg tolterodiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova depotkapseli sisältää 65,41–68,99 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Läpinäkymätön vaaleansininen koon 1 liivatekapseli, jossa on neljä valkoista, pyöreää, kaksoiskuperaa päällystettyä tablettia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yliaktiivisen rakon yhteydessä esiintyvien pakkoinkontinenssin ja/tai tihentyneen virtsaamistarpeen ja virtsaamispakon oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien vanhukset)

Suositusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Potilaille, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($GFR \leq 30$ ml/min), suositusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos potilaalla esiintyy hankalia haittavaikutuksia, annosta voidaan pienentää 4 mg:sta 2 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Hoidon vaikutus tulee arvioida uudelleen 2-3 kuukauden jälkeen (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Tolterodiinidepotkapselin tehoa lapsille ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1), joten Tolterodin ratiopharmia ei suositella lapsille.

Antotapa

Depotkapselin voi ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Depotkapseli on nieltävä kokonaisena.

4.3 Vasta-aiheet

Tolterodiinia ei saa antaa potilaille, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- virtsaumpi
- kontrolloimaton ahdaskulmaglaukooma
- *myasthenia gravis*
- vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- toksinen paksusuolen laajentuma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tolterodiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on

- huomattava virtsarakon ulosvirtauseste, joka voi aiheuttaa virtsaummen
- maha-suolikanavaa ahtauttavia häiriöitä, esim. mahanportin ahtauma (*stenosis pylori*)
- munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- autonominen neuropatia
- hiatushernia
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski.

Välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin anto suun kautta toistuvina vuorokausiannoksina on osoittanut, että kokonaisvuorokausiannokset 4 mg (terapeuttinen annos) ja 8 mg (supraterapeuttinen annos) pidentävät QTc-väliä (ks. kohta 5.1). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta; se riippuu kunkin potilaan yksilöllisistä riskitekijöistä ja alttiudesta.

Varovaisuutta on noudatettava tolterodiinin käytössä potilailla, joilla tiedetään olevan pidentyneen QT-välin riskitekijöitä, kuten

- synnynnäinen tai osoitettu hankinnainen QT-välin pidentyminen
- elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia
- bradykardia
- entuudestaan jokin riskiä lisäävä sydänsairaus (esim. kardiomyopatia, sydänlihaksen iskemia, rytmihäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta)
- samanaikainen QT-väliä tunnetusti pidentävä lääkitys, kuten ryhmien IA (esim. kinidiini, prokaiinamidi) ja III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeet.

Varovaisuutta on noudatettava etenkin silloin, jos potilas saa potentia CYP3A4:n estäjää (ks. kohta 5.1).

Samanaikaista hoitoa potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Aivan kuten virtsaamispakon ja pakkoinkontinenssin oireiden muussakin hoidossa, elimelliset syyt virtsaamispakkoon ja tihentyneeseen virtsaamistarpeeseen pitää sulkea pois ennen hoitoa.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depotkapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista systeemistä lääkitystä potenteilla CYP3A4 -estäjillä, kuten makrolidiantibiooteilla (erytromysiinillä ja klaritromysiinillä), sienilääkkeillä (esim. ketokonatsolilla ja itrakonatsolilla) tai proteaasineistäjillä, ei suositella, koska ne suurentavat tolterodiinipitoisuuksia seerumissa hitailla CYP2D6 -metaboloijilla ja aiheuttavat heille yliannostuksen riskin (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen lääkitys muilla antimuskariinisia ominaisuuksia omaavilla lääkkeillä saattaa voimistaa terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Käänteisesti tolterodiinin terapeuttinen vaikutus saattaa heikentyä, jos potilas saa samanaikaisesti kolinergisten muskariinireseptorien agonisteja. Antimuskariinisia ominaisuuksia omaavien lääkkeiden suolen motiliteettia vähentävä vaikutus saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden imeytymiseen.

Tolterodiini saattaa heikentää prokineettisten lääkeaineiden, kuten metoklopramidin ja sisapridin, vaikutusta.

Samanaikainen hoito fluoksetiinilla (potentti CYP2D6 -estäjä) ei aiheuta kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta, koska tolterodiini ja sen CYP2D6:sta riippuvainen metaboliitti, 5-hydroksimetyyli-tolterodiini, ovat ekvipotentteja.

Lääkeyhteisvaikutuksia koskeneissa tutkimuksissa ei ole osoitettu yhteisvaikutuksia varfariinin eikä yhdistelmäehkäisytablettien (etinyyliestradioli/levonorgestrel) kanssa.

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että tolterodiini ei estä CYP2D6-, 2C19-, 2C9-, 3A4- eikä 1A2-isoentsyymien metaboloitokykyä. Siksi näiden isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa eivät odotettavasti suurene, kun niitä annetaan yhdessä tolterodiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tolterodiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Siksi tolterodiinin käyttöä raskausaikana ei suositella.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko tolterodiini ihmisen rintamaitoon. Tolterodiinin käyttöä imetyksena tulee välttää.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimusten tietoja ei ole saatavana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koska tämä lääke saattaa aiheuttaa silmän akkommodaatiohäiriöitä ja vaikuttaa reaktioaikaan, kyky ajaa autoa ja käyttää koneita voi häiriintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi tolterodiini voi aiheuttaa lieviä tai kohtalaisia antimuskariinisia vaikutuksia, kuten suun kuivumista, ruoansulatushäiriöitä ja silmien kuivumista.

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - <1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000 - <1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000 - <1/1000$), hyvin harvinaiset ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Alla oleva taulukko kuvastaa tietoja, jotka tolterodiinista on saatu kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeen. Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 23,4 %:lla tolterodiinidepotkapseilla hoidetuista potilaista ja 7,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$ – $<1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ – $<1/100$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		sinuiitti		
Immuunijärjestelmä			määrittelemätön yliherkkyys	anafylaksiaa muistuttavat reaktiot
Psyykkiset häiriöt			hermostuneisuus	sekavuus, aistiharhat, desorientaatio
Hermosto		huimaus, uneliaisuus, päänsärky	parestesia, muistihäiriöt	
Silmät		silmien kuivuminen, näköhäiriöt, mukaan lukien silmän mukautumishäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertohuimaus	
Sydän			sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt	takykardia
Verisuonisto				ihon punoitus
Ruoansulatus-elimistö	suun kuivuminen	ruoansulatushäiriöt, ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, ripuli		gastroesofageaalinen refluksi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος				angioedeema, ihon kuivuminen
Munuaiset ja virtsatiet		dysuria	virtsaumpi	
Yleisoireet		väsytys, perifeerinen edeema	rintakipu	

Dementiaoireiden (esim. sekavuuden, desorientaation, harhaluulojen) on ilmoitettu joissakin tapauksissa pahenevan sen jälkeen, kun koliiniesteraasin estäjillä hoidetuille dementiapotilaille on aloitettu tolterodiinihoito.

Pediatriset potilaat

Lapsille (n = 710) on tehty kaksi kolmannen vaiheen satunnaistettua ja lumekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta, jotka kestivät 12 viikkoa. Tolterodiinilla hoidetuilla lapsilla ilmeni suhteessa enemmän virtsatieinfektioita, ripulia ja poikkeavaa käyttäytymistä kuin lumelääkkeellä hoidetuilla (virtsatieinfektio: tolterodiini 6,8 %, lumelääke 3,6 %; ripuli: tolterodiini 3,3 %, lumelääke 0,9 %; poikkeava käyttäytyminen: tolterodiini 1,6 %, lumelääke 0,4 %) (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suurin vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettu tolterodiinitartraattiannos on 12,8 mg kerta-annoksena heti vapautuvassa lääke muodossa. Vaikeimmat havaitut haittavaikutukset olivat akkommodaatiohäiriöt ja virtsaamisvaikeudet.

Tolterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava aktiivihiiltä.

Oireita hoidetaan seuraavasti:

- vaikeat keskushermostoon kohdistuvat antikolinergiset vaikutukset (esim. aistiharhat, voimakas kiihottuneisuus): fysostigmiini
- kouristukset tai huomattava kiihottuneisuus: bentsodiatsepiini
- hengitysvajaus: hengityksen avustaminen
- takykardia: beetasalpaaja
- virtsaumpi: katetrointi
- mydriasi: pilokarpiini-silmätipat ja/tai lepo pimeässä huoneessa.

QT-väli pidentyi, kun välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin kokonaisvuorokausiannos oli 8 mg (kaksi kertaa suurempi annos kuin välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin suositeltu vuorokausiannos ja kolme kertaa suurempi altistus kuin enimmäisaltistus depotkapselilla) neljän päivän ajan. Tolterodiinin yliannostuksessa QT-välin pidentyminen on hoidettava tavanomaisin elintoimintoja tukevin toimenpitein.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsatiespasmolyytit, ATC-koodi: G04BD07

Vaikutusmekanismi

Tolterodiini on kilpaileva spesifinen muskariinireseptorien antagonistti. Se vaikuttaa *in vivo* selektiivisemmin virtsarakkoon kuin sylkirauhasiin. Yhdellä tolterodiinin metaboliitilla (5-hydroksi-metyyli johdos) on samankaltainen farmakologinen profiili kuin sen kantayhdisteellä. Nopeilla metaboloijilla tämä metaboliitti osallistuu merkittäväällä tavalla hoitovaikutukseen (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Hoidon vaikutusta voidaan odottaa neljän viikon kuluessa.

Kolmannen vaiheen tutkimusohjelmassa ensisijaisena päätemuuttujana oli inkontinenssikertojen väheneminen viikkoa kohti ja toissijaisena päätemuuttujana virtsaamiskertojen väheneminen 24:ää tuntia kohti sekä virtsaamiskertaa kohti keskimäärin eritetyn virtsamäärän lisääntyminen. Nämä parametrit on esitetty alla olevassa taulukossa.

Hoidon vaikutus lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon jälkeen, kun annostus oli tolterodiini-depotkapseli 4 mg kerran vuorokaudessa. Absoluuttinen ja prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden. Hoitoero tolterodiinin ja lumelääkkeen välillä: Least-squares-menetelmällä arvioitu keskimääräinen muutos ja 95 %:n luottamusväli.

	Tolterodiini-depotkapseli 4 mg kerran vuorokaudessa (n=507)	Lumelääke (n=508)	Hoitoero vs lume: keskimääräinen muutos ja 95 %:n luottamusväli	Tilastollinen merkittävyys vs lumelääke (p-arvo)
Inkontinenssikertoja / viikko	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	< 0,001
Virtsaamiskertoja / 24 tuntia	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Keskimäärin eritetty virtsamäärä / virtsaamiskerta (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	< 0,001

*) 97,5 %:n luottamusväli Bonferronikorjauksen mukaan

12 hoitoviikon jälkeen 23,8 % (121/507) tolterodiinidepotkapseli-ryhmän potilaista ja 15,7 % (80/508) lumelääkeryhmän potilaista ilmoitti, ettei heillä ole subjektiivisesti arvioituna virtsarakko-ongelmia lainkaan tai vain erittäin vähän.

Tolterodiinin vaikutusta on arvioitu potilailla, jotka jaettiin urodynaamisen arvioinnin perusteella lähtötilanteessa joko urodynaamisesti positiiviseen (motorinen virtsaamispakko) tai negatiiviseen (sensorinen virtsaamispakko) ryhmään. Molempien ryhmien potilaat satunnaistettiin saamaan joko tolterodiinia tai lumelääkettä. Tutkimuksesta ei saatu vakuuttavaa näyttöä siitä, että tolterodiinilla olisi lumelääkkeeseen verrattuna vaikutusta potilaisiin, joilla on sensorinen virtsaamispakko.

Tolterodiinin kliinisiä vaikutuksia QT-väliin on selvitetty erilaisissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliiniset tutkimustiedot perustuvat yli 600 hoidetun potilaan EKG-tuloksiin. Osa potilaista oli vanhuksia ja osalla oli entuudestaan jokin sydän- ja verisuonisairaus. QT-välin muutokset eivät olleet merkittävästi erilaisia lumelääke- ja hoitoryhmien välillä.

Tolterodiinin vaikutusta QT-välin pidentymiseen tutkittiin lisää 48:lla iältään 18–55-vuotiaalla terveellä vapaaehtoisella miehellä ja naisella. Tutkimushenkilöille annettiin välittömästi vapautuvaa tolterodiinia 2 mg ja 4 mg kahdesti vuorokaudessa. Tolterodiinin huippupitoisuuden saavuttamis-hetkellä (1 h) mitattujen tulosten (Friderica-korjaus) mukaan 2 mg x 2/vrk tolterodiinia pidensi QT-väliä keskimäärin 5,0 ms ja 4 mg x 2/vrk tolterodiinia pidensi sitä keskimäärin 11,8 ms. Tutkimuksessa käytettiin aktiivisena vertailuaineena 400 mg:n moksifloksasiiniannosta, jolla QT-väli piteni keskimäärin 19,3 ms.

Farmakokineettisen/farmakodynaamisen mallin perusteella arvioitiin, että QTc-välin pidentyminen 2 mg x 2/vrk tolterodiinia saaneilla hitailla metaboloijilla (joilta puuttuu CYP2D6) oli vastaavaa kuin 4 mg x 2/vrk tolterodiinia saaneilla nopeilla metaboloijilla. Kummassakaan tolterodiiniannosryhmässä yhdenkään tutkimushenkilön (metabolointiprofiilista riippumatta) absoluuttinen QTcF ei ylittänyt 500 ms:ia eikä muutos lisääntynyt lähtötilanteesta 60 ms:ia. Näitä lukemia pidetään kynnyksarvoina, joiden ylittäminen johtaa erityistoiimiin. Annostus 4 mg x 2/vrk vastaa enimmäisaltistusta (C_{max}), joka on kolminkertainen verrattuna altistukseen, joka saavutetaan tolterodiinidepotkapselien suurimmalla hoitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Tehoa lapsille ei ole osoitettu. Lapsille on tehty tolterodiinidepotkapseleilla kaksi kolmannen vaiheen satunnaistettua ja lumekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta, jotka kestivät 12 viikkoa. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 710 (486 sai tolterodiinia, 224 lumelääkettä) iältään 5–10-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli tihentynyttä virtsaamistarvetta ja pakkoinkontinenssia. Lähtötilanteeseen verrattuna inkontinenssijaksojen kokonaislukumäärä viikkoa kohti ei kummassakaan tutkimuksessa eronnut merkittävästi näiden kahden ryhmän välillä. (Ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokineetiikka

Tälle lääkeudolle spesifiset farmakokineettiset ominaisuudet

Tolterodiini imeytyy depotkapselista elimistöön hitaammin kuin heti vapautuvasta tabletista. Tämän seurauksena enimmäispitoisuudet seerumissa todetaan neljän (2–6) tunnin kuluttua kapseleiden annosta. Kapselissa annetun tolterodiinin näennäinen puoliintumisaika on noin kuusi tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin 10 tuntia hitailla metaboloijilla (CYP2D6:n vajuus). Vakiintunut pitoisuus saavutetaan neljän vuorokauden kuluessa kapseleiden annosta.

Ruoka ei vaikuta kapseleiden biologiseen hyötyosuuteen.

Imeytyminen

Suun kautta annettu tolterodiini läpikäy CYP2D6:n katalysoiman ensikierron metabolian maksassa, minkä tuloksena muodostuu 5-hydroksimetyyli johdos. Se on tolterodiinin farmakologisesti yhtä potentti päämetaboliitti.

Tolterodiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 17 % nopeilla metaboloijilla (suurin osa potilaista) ja 65 % hitailla metaboloijilla (CYP2D6 -entsyymin vajuus).

Jakautuminen

Tolterodiini ja 5-hydroksimetyylimetaboliitti sitoutuvat ensisijaisesti orosomukoidiin. Niiden sitoutumattomat fraktiot ovat 3,7 % ja 36 %. Tolterodiinin jakautumistilavuus on 113 litraa.

Biotransformaatio

Suun kautta annettu tolterodiini metaboloituu laajalti maksassa. Ensisijainen metaboliareitti välittyy polymorfisen CYP2D6-entsyymin kautta ja johtaa 5-hydroksimetyylimetaboliitin muodostumiseen. Lisämetaboloitumisen seurauksena muodostuu kahta metaboliittia eli 5-karboksyylihappoa ja N-dealkyloitua 5-karboksyylihappoa. Ensin mainitun osuus virtsaan kulkeutuneista metaboliiteista on 51 % ja toiseksi mainitun 29 %. Osalta väestöstä (noin 7 %:lta) puuttuu CYP2D6 -aktiiviteetti. Näillä yksiloilla (eli hitailla metaboloijilla) tunnistettu metaboliareitti on dealkylaatio CYP3A4:n kautta N-dealkyloiduksi tolterodiiniksi, joka ei osallistu kliiniseen vaikutukseen. Väestön muuta osaa kutsutaan nopeiksi metaboloijiksi. Heillä tolterodiinin systeeminen puhdistuma on noin 30 l/h. Hitailla metaboloijilla pienentynyt puhdistuma suurentaa tolterodiinin pitoisuuksia seerumissa merkittävästi (noin 7-kertaisiksi), mutta 5-hydroksimetyylimetaboliitin pitoisuudet ovat tuskin havaittavia.

5-hydroksimetyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja yhtä potentti kuin tolterodiini. Koska tolterodiinin ja 5-hydroksimetyylimetaboliitin proteiiniinsitoutumisen ominaisuudet ovat erilaiset, altistus (AUC) sitoutumattomalle tolterodiinille on hitailla metaboloijilla samaa luokkaa kuin kokonaisaltistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja 5-hydroksimetyylimetaboliitille potilailla, joilla on CYP2D6 -aktiivisuutta ja sama annostusohjelma. Turvallisuus, siedettävyyys ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyypistä riippumatta.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti merkitystä ¹⁴C -tolterodiiniannoksesta noin 77 % kulkeutuu virtsaan ja 17 % ulosteeseen. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena ja noin 4 % 5-hydroksi-metyylimetaboliittina. Karboksyloituneen ja vastaavan dealkyloituneen metaboliitin osuudet virtsassa ovat noin 51 % ja 29 %.

Farmakokineetiikka on lineaarinen terapeuttisella annostusvälillä.

Erityispotilasryhmät

Heikentynyt maksan toiminta

Altistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja 5-hydroksimetyylimetaboliitille on noin kaksinkertainen maksakirroosipotilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Keskimääräinen altistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja sen 5-hydroksimetyylimetaboliitille on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($GFR \leq 30$ ml/min) sairastavilla kaksinkertainen. Näillä potilailla muiden metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat suurentuneet huomattavasti (enintään 12-kertaisesti). Näiden metaboliittien lisääntyneen altistuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tietoja lievistä ja keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Altistus vaikuttavalle aineelle mg-annosta kohti on samaa luokkaa aikuisilla ja nuorilla. Keskimääräinen altistus vaikuttavalle aineelle mg-annosta kohti on 5–10-vuotiailla lapsilla noin kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tolterodiinilla ei ole todettu farmakologisissa toksisuus-, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja turvallisuustutkimuksissa muita kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia kuin ne, jotka liittyvät sen farmakologiseen vaikutukseen.

Lisääntymistutkimuksia on tehty hiirillä ja kaniineilla.

Hiirillä tolterodiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintoihin. Tolterodiini aiheutti alkioden kuolemia ja epämuodostumia, kun altistus plasmassa (C_{max} tai AUC) oli 20 tai 7 kertaa suurempi kuin ihmisen hoidossa mitattu altistus.

Kaniineilla epämuodostumia aiheuttavaa vaikutusta ei todettu, vaikka tutkimuksissa altistus plasmassa (C_{max} tai AUC) oli 20 tai 3 kertaa suurempi kuin ihmisen hoidossa odotettavissa oleva altistus.

Sekä tolterodiini että sen aktiiviset metaboliitit ihmisellä pidentävät aktiopotentialia (90 % repolarisaatio) koiran Purkinjen säikeissä (annos 14-75 -kertainen hoitoannostasoon verrattuna) ja salpaavat K^+ -virran kloonatuissa ihmisen HERG-kanavissa (annos 0,5-26,1 -kertainen hoitoannostasoon verrattuna). Koirilla on havaittu QT-välin pitenemistä sen jälkeen, kun niille on annettu tolterodiinia ja sen ihmisellä todettuja metaboliitteja (annos 3,1-61,0 -kertainen hoitoannostasoon verrattuna). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
polyvinyylisetaatti
povidoni
piidioksidi
natriumlauryylisulfaatti
dokusaattinatrium
magnesiumstearaatti (E470b)
hydroksipropyylimetyyliselluloosa

kapselin koostumus:
indigokarmiini (E132)
titaanidioksidi (E171)
liivate

päällyste:
etyyliselluloosa
trietyylisitraatti
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri
1,2-propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

HDPE-purkki: Kesto aika purkin avaamisen jälkeen on 200 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus
Pahvikotelo, jossa on tarvittava määrä läpinäkyvästä PVC/PE/PVDC-muovista ja alumiinifoliosta valmistettuja läpipainopakkauksia sekä pakkausseloste.

HDPE-purkki
Pahvikotelo, jossa on valkoinen, läpinäkymätön, kierrekorkillinen HDPE-purkki, joka sisältää tarvittavan määrän kapseleita sekä pakkausselosteen.

Läpipainopakkaus koot: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 80, 84, 90, 98, 100, 160, 200 ja 280 depotkapselia.
Purkkipakkaus koot: 30, 60, 100 ja 200 depotkapselia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D- 89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29844

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.8.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tolterodin ratiopharm 4 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård depotkapsel innehåller 4 mg tolterodintartrat, vilket motsvarar 2,74 mg tolterodin.

Hjälpämne med känd effekt:

En hård depotkapsel innehåller 65,41–68,99 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

Ogenomskinlig, ljusblå gelatinkapsel av storlek 1 som innehåller fyra vita, runda, bikonvexa och dragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad miktionsfrekvens och trängningar hos patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre patienter)

Rekommenderad dos är 4 mg en gång dagligen. Hos patienter med försämrad leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) är den rekommenderade dosen dock 2 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Doseringen kan reduceras från 4 mg till 2 mg en gång dagligen vid besvärande biverkningar.

Effekten av behandlingen bör utvärderas på nytt efter 2 - 3 månader (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Effekten av depotkapslar med tolterodin vid behandling av barn har inte påvisats (se avsnitt 5.1). Tolterodin ratiopharm rekommenderas därför inte till barn.

Administreringsätt

Depotkapseln kan tas såväl i samband med måltid som på tom mage. Depotkapseln ska sväljas hel.

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin får inte ges till patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- urinretention
- obehandlat glaukom med trång kammarvinkel
- *myastenia gravis*
- svår ulcerös kolit
- toxisk megakolon.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttagas vid användandet av tolterodin hos patienter med

- betydande utflödes hinder i blåsan med risk för urinretention
- obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen, t.ex. pylorusstenos (*stenosis pylori*)
- njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- någon leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- autonom neuropati
- diafragmabräck (*hiatus hernia*)
- risk för nedsatt gastrointestinal motilitet.

Upprepade perorala dagliga doser på 4 mg (terapeutisk dos) och 8 mg (supraterapeutisk dos) tolterodin i form av tabletter med omedelbar frisättning har visats förlänga QTc-intervallet (se avsnitt 5.1). Den kliniska relevansen av detta fynd är oklar och beror på patientens individuella riskfaktorer och känslighet.

Tolterodin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, såsom

- medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- elektrolytstörningar, såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi
- bradykardi
- existerande hjärtsjukdom som ökar risken för QT-förlängning (t.ex. kardiomyopati, myokardischemi, arytm, kongestiv hjärtsvikt)
- samtidig administrering av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet, inkluderande klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid) och klass III (t.ex. amiodaron, sotalol) antiarytmika.

Försiktighet krävs särskilt hos patienter som tar potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 5.1).

En samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Liksom vid all behandling av symtom på urinträngningar och trängningsinkontinens, ska organiska orsaker till trängningarna och de täta urintömningarna uteslutas före behandling.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depotkapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig systemisk behandling med potenta CYP3A4-hämmare som makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin och klaritromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol och itraconazol) samt proteashämmare rekommenderas inte, då dessa ökar serumkoncentrationen av tolterodin hos långsamma CYP2D6-metaboliserare och därmed orsakar dem en påföljande risk för överdosering (se avsnitt 4.4).

En samtidig behandling med andra läkemedel som har antimuskarin effekt kan resultera i mer uttalad terapeutisk effekt och biverkningar. Omvänt kan tolterodins terapeutiska effekt reduceras genom samtidig administrering av kolinerga muskarinreceptoragonister. Den reduktion av gastrisk motilitet som orsakas av antimuskarina läkemedel kan påverka absorptionen av andra läkemedel.

Effekten av prokinetiska läkemedel som metokloprimid och cisaprid kan försämrats av tolterodin.

En samtidig behandling med fluoxetin (en potent CYP2D6-hämmare) resulterar inte i en kliniskt signifikant interaktion, då tolterodin och dess CYP2D6-beroende metabolit, 5-hydroximetyltolterodin, är ekvipotenta.

Läkemedelsinteraktionsstudier har inte påvisat någon interaktion med warfarin eller kombinerade p-piller (etinylestradiol/levonorgestrel).

I en klinisk studie som utförts med tolterodin hämmade detta läkemedel inte metabolismförmågan hos isoenzymerna CYP2D6, -2C19, -2C9, -3A4 eller -1A2. En ökning av plasmanivåerna av läkemedel som metaboliseras via dessa enzymer är därför inte trolig vid samtidig behandling med tolterodin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från användning hos gravida kvinnor är otillräckliga. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Tolterodin rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om tolterodin utsöndras i bröstmjölk. Bruk av tolterodin i samband med amning bör undvikas.

Fertilitet

Data från fertilitetsstudier saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom detta läkemedel kan orsaka ackommodationsstörningar och inverka på reaktionshastigheten, kan störningar i förmågan att framföra fordon och använda maskiner förekomma.

4.8 Biverkningar

Tolterodin kan p.g.a. sina farmakologiska egenskaper ge upphov till lindriga till måttliga antimuskarina effekter, såsom muntorrhet, matsmältningsrubbnings och torra ögon.

Biverkningarna anges i nedanstående tabell listade enligt systemorganklass och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Nedanstående tabell visar de biverkningar som setts vid användning av tolterodin i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion. Den vanligast rapporterade biverkningen var muntorrhet, vilket förekom hos 23,4 % av de patienter som tagit depotkapslar med tolterodin och hos 7,7 % av de patienter som fått placebo.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 - < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 - < 1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		sinuit		
Immunsystemet			odefinierad överkänslighet	anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			nervositet	förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet		svindel, dåsighet, huvudvärk	parestesier, minnesstörningar	
Ögon		torra ögon, synstörningar (inklusive ackommodationsstörningar)		
Öron och balansorgan			yrsel (vertigo)	
Hjärtat			palpitationer, hjärtinsufficiens, arytmier	takykardi
Blodkärl				hudrodnad
Magtarmkanalen	muntorrhet	matsmältningsrubbnings, förstoppning, buksmärtor, flatulens, diarré		gastroesofageal reflux, kräkningar
Hud och subkutan vävnad				angioödem, torr hud
Njurar och urinvägar		dysuri	urinretention	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		trötthet, perifert ödem	bröstmärtor	

Fall av förvärrade demenssymtom (t.ex. förvirring, desorientering, vanföreställningar) har rapporterats hos patienter som stod på behandling med kolinesterashämmare mot demens då en tolterodinbehandling initierades.

Pediatrik population

Två randomiserade, placebo-kontrollerade, dubbel-blinda fas III-studier på 12 veckor har utförts på barn (n = 710). I dessa studier var andelen patienter med urinvägsinfektioner, diarré och avvikande beteende högre hos de patienter som behandlats med tolterodin än hos dem som fått placebo (urinvägsinfektion: tolterodin 6,8 %, placebo 3,6 %; diarré: tolterodin 3,3 %, placebo 0,9 %; avvikande beteende: tolterodin 1,6 %, placebo 0,4 %) (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den högsta dos tolterodintartrat som getts till frivilliga försökspersoner är 12,8 mg som en engångsdos i form av tablett med omedelbar frisättning. De svåraste biverkningar som förekom i dessa sammanhang var ackommodationsstörningar och miktionssvårigheter.

Vid överdosering av tolterodin ska patienten behandlas med ventrikeltömning och ges aktivt kol. Symtomen ska behandlas enligt följande:

- allvarliga centrala antikolinerga effekter (t.ex. hallucinationer, svår excitation): fysostigmin
- uttalad excitation och kramper: bensodiazepin
- andningsinsufficiens: assisterad andning
- takykardi: beta-blockerare
- urinretention: kateterisering
- mydriasis: ögondroppar med pilokarpin och/eller vila i mörkt rum.

Ett förlängt QT-intervall observerades vid en total daglig dos på 8 mg tolterodin med omedelbar frisättning (dubbel dos jämfört med den som rekommenderas för dagligt intag av beredningsformen med omedelbar frisättning och likvärdig med tre gånger den maximala exponeringen för depotkapselberedningen) intaget under 4 dagar. Vid överdosering av tolterodin ska QT-förlängning behandlas med allmänna understödjande åtgärder av de livsuppehållande funktionerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska spasmolytika, ATC-kod: G04BD07

Verkningsmekanism

Tolterodin är en kompetitiv, specifik muskarin-receptorantagonist med selektivitet för urinblåsa framför spottkörtlar *in vivo*. En av tolterodins metaboliter (5-hydroximetylderivat) har en farmakologisk profil som liknar moderssubstansens. Hos snabba metaboliserare bidrar denna metabolit signifikant till tolterodins terapeutiska effekt (se avsnitt 5.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt av behandlingen kan förväntas inom fyra veckor.

I fas III-programmet var den primära effektvariabeln en minskning av antalet inkontinensepisoder per vecka, och sekundära variabler en minskning av antal miktions per 24 timmar samt en ökad medelvolym per miktions. Dessa parametrar redovisas i följande tabell.

Effekten av behandlingen med tolterodin 4 mg i form av depotkapslar en gång dagligen efter 12 veckor, jämfört med placebo. Absolut och procentuell förändring i förhållande till utgångsvärdet. Skillnad i behandlingseffekt mellan tolterodin och placebo: Genomsnittlig förändring utvärderad med minstakvadratmetoden (least-squares) och 95 % konfidensintervall.

	Depotkapsel med 4 mg tolterodin en gång dagligen (n = 507)	Placebo (n = 508)	Skillnad jämfört med placebo: medelvärde och 95% konfidensintervall	Statistisk signifikans jämfört med placebo (p-värde)
Antal inkontinensepisoder per vecka	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	< 0,001
Antal miktioner per 24 timmar	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Medelvolym per miktion (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14; 26)	< 0,001

*) 97,5 % konfidensintervall, korr. enligt Bonferroni

Efter 12 veckors behandling rapporterade 23,8 % (121/507) i gruppen som fick depotkapslar med tolterodin och 15,7 % (80/508) i placebo-gruppen att de hade inga eller minimala besvär.

Effekten av tolterodin utvärderades hos patienter som grupperats enligt urodynamisk utvärdering vid studiestart till antingen en grupp med positivt urodynamiskt svar (motoriska trängningar) eller en grupp med negativt urodynamiskt svar (sensoriska trängningar). Inom varje grupp randomiserades patienterna till antingen behandling med tolterodin eller med placebo. Studien gav inga övertygande bevis på att tolterodin hade bättre effekt än placebo vid sensoriska trängningar.

Tolterodins kliniska effekter på QT-intervallet studerades i olika kliniska studier. Studiedata baserar sig på EKG som tagits på mer än 600 behandlade patienter, inklusive äldre och patienter med tidigare känd kardiovaskulär sjukdom. Förändringarna i QT-intervallet skilde sig inte signifikant mellan placebo och behandlingsgrupperna.

Effekten av tolterodin på QT-förlängning undersöktes vidare hos 48 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 - 55 år. Försökspersonerna fick tolterodin 2 mg och 4 mg två gånger dagligen som beredning med omedelbar frisättning. Resultaten (Fridericia korrigerade) vid maximal tolterodinkoncentration (1 timme) visade en medelökning av QT-intervallet på 5,0 och 11, 8 msek för tolterodin 2 mg respektive 4 mg två gånger dagligen. Moxifloxacin (400 mg) användes som aktiv kontrollsubstans i studien, för vilket ökningen av QT-intervallet var 19,3 msek. På basen av en farmakokinetisk/farmakodynamisk modell beräknades, att ökningarna i QTc-intervallet hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6) behandlade med tolterodin 2 mg två gånger dagligen är jämförbara med dem som observerats hos snabba metaboliserare som tagit 4 mg två gånger dagligen. Vid respektive dosering av tolterodin översteg ingen försöksperson, oberoende av metabolisk profil, 500 msek för absolut QTcF eller 60 msek i förändring från ursprungsnivå. Dessa värden anses som tröskelvärden, vars överskridande kräver särskilda åtgärder. Dosen 4 mg två gånger dagligen motsvarar den maximala exponering (C_{max}) på 3 gånger den som erhålls vid den högsta terapeutiska dosen av depotkapslar med tolterodin.

Pediatrik population

Effekt har inte visats hos barn. Två randomiserade, placebo-kontrollerade, dubbel-blinda 12 veckors fas 3-studier på barn genomfördes med tolterodin depotkapslar. Totalt 710 barnpatienter (486 behandlades med tolterodin och 224 med placebo) i åldern 5 - 10 år med frekvent miktionsbehov och träningsinkontinens deltog i studierna. Ingen signifikant skillnad, med avseende på förändringar från utgångsvärdet i antalet inkontinenta episoder per vecka, kunde observeras mellan de två grupperna i någon av studierna (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Specifika farmakokinetiska egenskaper för ifrågavarande läkemedelsform

Tolterodin givet som depotkapslar absorberas långsammare än då det ges i form av tabletter med omedelbar frisättning. Följaktligen uppnås maximal koncentration i serum 4 (2 - 6) timmar efter tillförsel av depotkapslarna. Den skenbara halveringstiden för depotkapslarna med tolterodin är ca 6 timmar hos snabba metaboliserares och ca 10 timmar hos långsamma metaboliserares (saknar CYP2D6). Steady state-koncentrationer uppnås inom 4 dagar efter intag av depotkapslarna.

Födointag påverkar inte biotillgängligheten av depotkapslarna.

Absorption

Vid peroral tillförsel genomgår tolterodin första-passage-metabolism i levern via CYP2D6. Som resultat av denna metabolism uppkommer ett 5-hydroximetylderivat, som är tolterodins huvudmetabolit och farmakologiskt sett lika potent som modersubstansen.

Den absoluta biotillgängligheten för tolterodin är 17 % hos snabba metaboliserares (majoriteten av patienterna) och 65 % hos långsamma metaboliserares (brist på CYP2D6).

Distribution

Tolterodin och 5-hydroximetylm metaboliten binds huvudsakligen till orosomukoid. De obundna fraktionerna är 3,7 % respektive 36 %. Distributionsvolymen för tolterodin är 113 liter.

Metabolism

Vid peroral tillförsel metaboliseras tolterodin huvudsakligen i levern. Den primära metabolismvägen går via det polymorfa enzymet CYP2D6 till 5-hydroximetylmetaboliten. Ytterligare metabolism leder till bildandet av 5-karboxylsyra- och N-dealkylerade 5-karboxylsyra-metaboliter, vilka utgör 51 % respektive 29 % av utsöndringen i urin. En del av befolkningen (ca 7 %) saknar CYP2D6-aktivitet. Hos dessa s.k. långsamma metaboliserares metaboliseras tolterodin via dealkylering av CYP3A4 till N-dealkylerat tolterodin, som ej bidrar till den kliniska effekten. Den övriga delen av befolkningen utgörs av s.k. snabba metaboliserares. Systemiskt clearance av tolterodin hos snabba metaboliserares är omkring 30 l/timme. Ett lägre clearance hos långsamma metaboliserares leder till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin (omkring 7 gånger) och knappt noterbara koncentrationer av 5-hydroximetylm metaboliten.

5-hydroximetylm metaboliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Skillnaderna mellan tolterodin och 5-hydroximetylm metaboliten i proteinbindningsgrad medför att exponeringen (AUC) för obundet tolterodin hos långsamma metaboliserares blir densamma som den sammanlagda exponeringen för obundet tolterodin och 5-hydroximetyl-metaboliten hos patienter med CYP2D6-aktivitet efter samma doseringsschema. Säkerhet, tolerabilitet och klinisk respons är följaktligen likartade oberoende av fenotyp.

Eliminering

Utsöndringen av radioaktivitet efter administrering av ¹⁴C-tolterodin är ungefär 77 % i urin och 17 % i faeces. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i oförändrad form, och omkring 4 % som 5-hydroximetylm metaboliten. Andelarna av den karboxylerade och motsvarande dealkylerade metaboliten utgör omkring 51 % respektive 29 % av utsöndringen i urin.

Farmakokinetiken är linjär inom det terapeutiska dosintervallet.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Omkring två gånger högre exponering av obundet tolterodin och 5-hydroximetyl-metaboliten erhålles hos patienter med levercirrhos (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Den genomsnittliga exponeringen för obundet tolterodin och 5-hydroximetylmetaboliten är dubblerad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min). Plasmanivåerna av andra metaboliter var påtagligt (upp till 12 gånger) högre hos dessa patienter. Den kliniska betydelsen av den ökade exponeringen för dessa metaboliter är okänd. Data saknas för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population

Exponeringen för den aktiva substansen per dos i mg är likartad för vuxna och ungdomar. I medeltal är denna exponering per mg ungefär 2-faldigt högre hos barn mellan 5 och 10 år jämfört med hos vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1).

5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter

I farmakologiska studier gällande toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och säkerhet har inga övriga kliniskt relevanta effekter utöver dem som är förknippade med tolterodins farmakologiska effekt observerats.

Reproduktionsstudier har utförts på möss och kaniner.

Tolterodin hade ingen effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga hos mus. Vid plasmaexponering som var 20 (C_{max}) respektive 7 (AUC) gånger högre än vad som setts hos tolterodinbehandlade människor, gav tolterodin upphov till embryonal död och missbildningar hos mus.

Inga missbildningar sågs hos kaniner vid studier med 20 (C_{max}) respektive 3 (AUC) gånger högre plasmaexponering än vad som kan förväntas hos tolterodinbehandlade människor.

Tolterodin och dess aktiva humana metaboliter förlänger durationen av aktionspotentialen (90 % repolarisering) i purkinjefibrer hos hund (14 - 75 gånger terapeutiska nivåer) och blockerar K^+ -flödet i klonade humana HERG-genkanaler (en dos på 0,5 - 26,1 gånger terapeutiska nivåer). Hos hundar har en förlängning av QT-intervallet observerats efter administrering av tolterodin och dess humana metaboliter (3,1 - 61,0 gånger terapeutiska nivåer). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
polyvinylacetat
povidon,
kiseldioxid
natriumlaurilsulfat
dokusatnatrium
magnesiumstearat (E470b)
hydroxipropylmetylcellulosa

kapsel:

indigokarmin (E132)

titandioxid (E171)
gelatin

dragering:

etylcellulosa
trietylцитrat
metakrylsyra-etylakrylatsampolymer
1,2-propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Burk av HDPE: Hållbarhet efter första öppnandet är 200 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar

Pappkartonger med en tillräcklig mängd blisterskivor av PVC/PE/PVDC-plast och aluminiumfolie samt bipacksedel.

Burk av HDPE

Pappkartong med en vit, ogenomskinlig burk av HDPE försedd med skruvlock och ett innehåll av angiven mängd kapslar samt bipacksedel.

Förpackningsstorlekar:

Bliстер: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 80, 84, 90, 98, 100, 160, 200 och 280 depotkapslar.

Burkar: 30, 60, 100 och 200 depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D- 89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29844

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.8.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 19.6.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.8.2020