

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolterodin SanoSwiss 4 mg depotkapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 4 mg depotkapseli sisältää 65,41 - 68,99 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

*4 mg:* Läpinäkymätön vaaleansininen – läpinäkymätön vaaleansininen koon 1 liivatekapseli, joka sisältää neljä valkoista, pyöreää, kaksoiskuperaa kalvopäällysteistä tablettia.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tolterodin SanoSwiss on tarkoitettu yliaktiivisen rakon yhteydessä esiintyvien pakkoinkontinenssin ja/tai tihtytyneen virtsaamistarpeen ja virtsaamispakon oireenmukaiseen hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät):*

Suositusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ( $GFR \leq 30$  ml/min), suositusannos on 2 mg 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 on arvioitava 2-3 kuukauden jälkeen (ks. kohta 5.1).

##### *Pediatriset potilaat*

Tolterodiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1), joten tolterodiinia ei suositella lapsille.

##### Antotapa

Depotkapselin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä. 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 tekijöitä, 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 QT-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, prokaiiniamidi) ja III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeet.

Varovaisuutta on noudatettava etenkin silloin, jos potilas saa potentia CYP 3A4:n estäjää (ks. kohta 5.1).

Samanaikaista hoitoa potenttien CYP 3A4: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 CYP 3A4-estäjillä, kuten makrolidiantibiooteilla (erytromysiinillä ja klaritromysiinillä), sienilääkkeillä (esim. ketokonatsolilla ja itrakonatsolilla) tai proteaasineistäjillä, ei suositella, koska se suurentaa tolterodiinipitoisuuksia seerumissa hitailla CYP 2D6-metaboloijilla ja aiheuttaa heille yliannostuksen riskin (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen lääkitys 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 CYP 2D5 -estäjä) ei aiheuta kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta, koska tolterodiini ja sen CYP 2D6:sta riippuvainen metaboliitti, 5-hydroksimetyylitolterodiini, ovat ekvipotentteja.

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

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että tolterodiini ei estä CYP 2D6-, 2C19-, 2C9-, 3A4- eikä 1A2-isoentsyymien metaboloitukykyä. 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 Tolterodin SanoSwiss -depotkapseleiden käyttöä raskausaikana ei suositella.

##### Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko tolterodiini ihmisen rintamaitoon. Tolterodiinin käyttöä imetyksenaikana olisi vältettävä.

##### Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimusten tietoja ei ole saatavilla.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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.

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 tolterodiinidepotkapseleilla hoidetuista potilaista ja 7,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleiset</b> ( $\geq 1/100, <1/10$ )	<b>Melko harvinaiset</b> ( $\geq 1/1000, <1/100$ )	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>		Sinuiitti		
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Määrittelemätön yliherkkyys	Anafylaksiaa muistuttavat reaktiot
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			Hermostuneisuus	Sekavuus, aistiharhat, desorientaatio
<b>Hermosto</b>		Huimaus, uneliaisuus, päänsärky	Parestesia, muistihäiriöt	
<b>Silmät</b>		Silmien kuivuminen, näköhäiriöt, mukaan lukien silmän mukautumishäiriöt		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Kiertohuimaus	
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt	Takykardia
<b>Verisuonisto</b>				Ihon punoitus
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Suun kuivuminen	Ruoansulatushäiriöt, ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, ripuli		Gastroesofageaalinen refluksi, oksentelu
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				Angioedeema, ihon kuivuminen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Dysuria	Virtsaumpi	

<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Väsytys, perifeerinen edeema	Rintakipu	
---	--	------------------------------	-----------	--

Dementiaoireiden (esim. sekavuuden, desorientaation, harhaluulojen) on ilmoitettu joissakin tapauksissa pahenevan sen jälkeen, kun koliinesteraasin estäjillä hoidetuilla dementiapotilailla 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 (virtsatie-infektio: 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 lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Suurin vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettu tolterodiinitarraattiannos on 12,8 mg:n kerta-annos heti vapautuvassa lääke muodossa. Vaikeimmat haittavaikutukset olivat akkommodaatiohäiriöt ja virtsaamisvaikeudet.

Tolterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava aktiivihäilyä.

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
- mydriaasi: 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 depotkapseleilla) neljän päivän ajan. Tolterodiinin yliannostuksessa QT-välin pidentyminen on hoidettava tavanomaisin elintoimintoja tukevin toimenpitein.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit  
Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsatiespasmolyytit, **ATC-koodi:** G04B D07

#### Vaikutusmekanismi

Tolterodiini on kilpaileva spesifinen muskariinireseptorien antagonisti. Se vaikuttaa *in vivo* selektiivisemmin virtsarakkoon kuin sylkirauhasiin. Yhdellä tolterodiinin metaboliitilla (5-hydroksimetyyli johdos) on samantyyppinen 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 4 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 eritetyyn virtsamäärän lisääntyminen. Nämä parametrit on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

	<b>Tolterodiinide depotkapseli 4 mg kerran vuorokaudessa (n=507)</b>	<b>Lumelääke (n=508)</b>	<b>Hoitoero vs. lume: Keskimääräinen muutos ja 95 %:n luottamusväli</b>	<b>Tilastollinen merkitsevyys vs. lumelääke (p-arvo)</b>
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
Keskimääräinen 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) tolterodiini 4 mg:n depotkapseli -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 saavuttamishetkellä (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 metaboijilla (joilta puuttuu CYP 2D6) oli vastaava kuin 4 mg x 2/vrk tolterodiinia saaneilla nopeilla metaboloijilla. Kummassakin tolterodiiniannosryhmässä yhdenkään tutkimushenkilön (metabolointiprofiilista riippumatta) absoluuttinen QTcF ei ylittänyt 500 ms:ia eikä muutos lisääntynyt lähtötilanteesta 60 ms:ia. Näitä lukemia pidetään kynnsarvoina, joiden ylittäminen johtaa erityis toimiin. Annostus 4 mg x 2/vrk vastaa enimmäisaltistusta (C<sub>max</sub>), joka on kolminkertainen verrattuna altistukseen, joka saavutetaan Tolterodin SR -depotkapseleiden suurimmalla hoitoannoksella.

### Pediatriset potilaat

Tehoa lapsilla ei ole osoitettu. Lapsille on tehty tolterodiini-depotkapseleilla 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 lääke muodolle spesifiset farmakokineettiset ominaisuudet

Tolterodiini imeytyy depotkapselista elimistöön hitaammin kuin heti vapautuvasta tabletista. Tämän seurauksena enimmäispitoisuudet seerumissa todetaan 4 (2–6) tunnin kuluttua kapseleiden annosta. Kapselissa annetun tolterodiinin näennäinen puoliintumisaika on noin 6 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin 10 tuntia hitailla metaboloijilla (CYP 2D6:n vajuus). Vakiintunut pitoisuus saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa kapseleiden annosta. Ruoka ei vaikuta kapseleiden biologiseen hyötyosuuteen.

### Imeytyminen

Suun kautta annettu tolterodiini läpikäy CYP 2D6: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).

### 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 laajasti maksassa. Ensisijainen metaboliareitti välittyy polymorfisen CYP 2D6-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 CYP 2D6 -aktiiviteetti. Näillä yksilöillä (eli hitailla metaboloijilla) tunnistettu metaboliareitti on dealkylaatio CYP 3A4: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-hydroksyyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja yhtä potenti 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 ja 5-hydroksimetyylimetaboliitille potilailla, joilla CYP 2D6 -aktiivisuutta ja sama annostusohjelma. Turvallisuus, siedettävyys ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyypistä riippumatta.

#### Eliminaatio

Radioaktiivisesti merkitystä (<sup>14</sup>C)-tolterodiiniannoksesta noin 77 % kulkeutuu virtsaan ja 17 % ulosteeseen. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena ja noin 4 % 5-hydroksimetyylimetaboliittina. Karboksyloituneen ja vastaavan dealkyloituneen metaboliitin osuudet virtsassa ovat noin 51 % ja 29 %.

#### Lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annostusvälillä.

#### Erytispotilasryhmät

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 5-hydroksimetyylimetaboliitille on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (inuliinipuhdistuma GFR ≤ 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 lievästä 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 5 - 10-vuotiailla lapsilla oli 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 alkioiden kuolemia ja epämuodostumia, kun altistus plasmassa (C<sub>max</sub> tai AUC) oli 20 tai 7 kertaa suurempi kuin ihmisen hoidossa mitattu altistus.

Kaniineilla epämuodostumia aiheuttavaa vaikutusta ei todettu, vaikka tutkimuksissa altistus plasmassa (C<sub>max</sub> tai AUC) oli 20 tai 3 kertaa suurempi kuin ihmisen hoidossa odotettavissa oleva altistus.

Sekä tolterodiini että sen aktiiviset metaboliitit ihmisellä pidentävät aktiopotentiaalia (90 % repolarisaatio) koiran Purkinjen säikeissä (annos 14–75 -kertainen hoitoannostasoon verrattuna) ja salpaavat K<sup>+</sup>-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  
Polyvinyyliasetaatti  
Povidoni  
Piidioksidi  
Natriumlauryylisulfaatti  
Dokusaattinatrium  
Magnesiumstearaatti (E470b)  
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa

*Kapselin koostumus:*

Indigokarmiini (E132)  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate

*Päällyste:*

Etyyliselluloosa  
Trietyylisitraatti  
Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri  
1,2-propyleeniglykoli

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

HDPE-tablettipurkki: Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen on 200 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

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

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

*4,0 mg:n kapseleiden läpipainopakkausten pakkaus koot:*

Läpipainopakkaukset, joissa 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 98 tai 100 kovaa depotkapselia.

*4,0 mg:n tablettipurkkien pakkauskoot:*

Tablettipurkit, joissa 30, 100 tai 200 kovaa depotkapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB  
Lvovo 25-701,  
LT-09320 Vilnius  
Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

4 mg: 29837

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.10.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.6.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.06.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolterodin SanoSwiss 4 mg depotkapslar, hårda

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje 4 mg depokapsel innehåller 65,41-68,99 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

4 mg depotkapsel är en ogenomskinlig, ljusblå gelatin kapsel i storlek 1 som innehåller fyra vita, runda, bikonvexa dragerade tabletter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tolterodin SanoSwiss är indicerat för symptomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad miktionsfrekvens och trängningar, som kan uppträda hos patienter med överaktiv blåsa.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna (inklusive äldre):*

Rekommenderad dos är 4 mg en gång dagligen utom till patienter med försämrad leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR  $\leq$ 30 ml/min) för vilka den rekommenderade dosen är 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 efter 2-3 månader (se avsnitt 5.1).

##### *Pediatrik population:*

Säkerhet och effekt för tolterodin för barn har inte fastställts (se avsnitt 5.1). Tolterodin rekommenderas därför inte till barn.

##### Administreringsätt

Depotkapslarna ska sväljas hela och kan intas oberoende av måltid.

#### 4.3 Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat till patienter med

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (tolterodin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Urinretention
- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel
- Myastenia gravis
- Allvarlig ulcerös kolit
- Toxisk megakolon.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Tolterodin ska ges med försiktighet till patienter med

- Kraftigt försvårad tömning av blåsan med risk för urinretention
- Obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen, t ex pylorusstenos
- Njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- Leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- Autonom neuropati
- Hiatushernia
- Risk för nedsatt gastrointestinal motilitet.

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

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

- Medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- Elektrolytstörningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi
- Bradykardi
- Betydelsefulla hjärtsjukdomar (t ex kardiomyopati, myokardischemi, arytmier, kronisk 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.

Detta gäller särskilt när man tar potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 5.1).

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

Liksom vid all behandling av symptom på trängningar och trängningsinkontinens ska organiska orsaker till trängningar och täta urintömningar utredas 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 hård 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 p g a ökad serumkoncentration av tolterodin hos långsamma CYP2D6-metaboliserare och därmed (påföljande) risk för överdosering (se avsnitt 4.4).

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 muskarina kolinerga receptoragonister. Den minskade gastriska motiliteten som orsakas av antimuskarina kan påverka absorptionen av andra läkemedel.

Effekten av motilitetsstimulerande medel som metokloprimid och cisaprid kan försämrats av tolterodin.

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

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

En klinisk studie tyder på att tolterodin inte hämmar CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 eller 1A2. En ökning av plasmanivån av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer är därför inte trolig vid samtidig behandling med tolterodin.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### *Graviditet*

Data angående behandling av gravida kvinnor saknas. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Tolterodin rekommenderas därför inte under graviditet.

##### *Amning*

Uppgifter saknas om huruvida tolterodin passerar över i modersmjölk. Tolterodin bör undvikas vid amning.

##### *Fertilitet*

Uppgifter från studier av fertiliteten saknas.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom detta läkemedel kan orsaka ackommodationsstörningar och påverka reaktionsförmågan kan förmågan att köra och använda maskiner påverkas negativt.

#### 4.8 Biverkningar

Tolterodin kan p g a sina farmakologiska egenskaper ge upphov till lätta till måttliga antimuskarina effekter, såsom muntorrhet, dyspepsi och reducerat tårflöde.

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

Klassificering av organsystem	<b>Mycket vanliga</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ och $< 1/10$ )	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1000$ och $< 1/100$ )	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från)
-------------------------------	--	---	--	--

				tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		Sinuit		
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighetsreaktioner, ospecificerade	Anafylaktoida reaktioner
<b>Psykiska störningar</b>			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Yrsel, somnolens, huvudvärk	Parestesier, minnesnedsättning	
<b>Ögon</b>		Reducerat tårflöde, onormalt seende (inkl. ackommodationsstörningar)		
<b>Öron och balansorgan</b>			Yrsel	
<b>Hjärtsjukdomar</b>			Palpitationer, hjärtsvikt, arytmier	Takykardi
<b>Blodkärl</b>				Hudrodnad
<b>Magtarmkanalen</b>	Muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning, magsmärtor, flatulens, diarré		Gatroesofagal reflux, kräkningar
<b>Hud och subkutan vävnad</b>				Angioödem, torr hud
<b>Njurar och urinvägar</b>		Dysuri	Urinretention	
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>		Trötthet, perifert ödem	Bröstmärtor	

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

#### *Pediatrik population*

I två randomiserade, placebo-kontrollerade, dubbel-blinda fas III-studier på barn som genomfördes under en period på 12 veckor, där totalt 710 barnpatienter rekryterades, var andelen patienter med urinvägsinfektioner, diarré och avvikande beteende högre hos patienter som behandlats med tolterodin än för de patienter som behandlats med 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

Den högsta dos tolterodintartrat som getts till frivilliga försökspersoner är 12,8 mg som en engångsdos i form av tabletter, vilket gav upphov till ackommodationsstörningar och miktions-svårigheter som de allvarligaste biverkningarna.

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

- Allvarliga centrala antikolinerga effekter (t ex hallucinationer, svår excitation): behandla med fysostigmin
- Kramper och uttalad excitation: behandla med bensodiazepiner
- Andningsinsufficiens: behandla med konstgjord andning
- Takykardi: behandla med beta-blockerare
- Urinretention: behandla med kateterisering
- Besvärande pupildilatation: behandlas med pilokarpin ögondroppar och placera patienten i ett mörkt rum

En ökning i QT-intervallet 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 kapselberedningen med långsam frisättning) intaget under 4 dagar. Vid överdosering av tolterodin skall gängse övervakning och åtgärder för handläggning av QT-förlängning vidtagas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urin- och könsorgan samt könshormoner  
Farmakoterapeutisk undergrupp: 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-hydroxymetylderivat) har en farmakologisk profil som liknar moderssubstansens. Denna metabolit bidrar, hos snabba metaboliserare, signifikant till tolterodins terapeutiska effekt (se avsnitt 5.2).

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt av behandling kan förväntas inom fyra veckor.

I fas III-programmet var den primära effektvariabeln minskning av antal inkontinensepisoder per vecka, och sekundära effektvariabler var minskning av antal miktions per 24 timmar och ökad medelvolym per miktions. Dessa parametrar redovisas i tabellen nedan.

**Effekt av behandling med tolterodin 4 mg med långsam frisättning en gång dagligen efter 12**

**veckor, jämfört med placebo. Absolut förändring och procentuell förändring relativt utgångsvärdet**

före start av behandling. Skillnad i behandlingseffekt mellan tolterodin och placebo avseende  
genomsnittlig förändring: Medelvärde och 95% konfidensintervall.

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

\* 97,5 % konfidensintervall enligt Bonferroni

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

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

Tolterodins kliniska effekter på QT-intervallet studerades på EKG som tagits på mer än 600 behandlade patienter, inklusive äldre och patienter med tidigare känd kardiovaskulär sjukdom. Förändringarna i QT-intervall 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. Personerna fick tolterodin 2 mg två gånger dagligen och 4 mg två gånger dagligen som beredning med omedelbar frisättning. Resultaten (Fridericia korrigerade) vid maximal tolterodin-koncentration (1 timme) visade en medelökning av QT-intervallet på 5,0 och 11, 8 msec för tolterodin 2 mg respektive 4 mg två gånger dagligen samt 19,3 msec för moxifloxacin (400 mg), använd som aktiv, intern kontroll. En farmakokinetisk/farmakodynamisk modell beräknade att ökningarna i QTc-intervallet hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6) behandlade med tolterodin 2 mg två gånger dagligen är jämförbara med de som observerats hos snabba metaboliserare som tagit 4 mg två gånger dagligen. Vid respektive dosering av tolterodin översteg inga personer, oberoende av metabol profil, 500 msec för absolut QTcF eller 60 msec i förändring från ursprungsnivå - värden ansedda som tröskelvärden att ta i särskilt beaktande. Dosen 4 mg två gånger dagligen motsvarar den maximala exponering ( $C_{max}$ ) på 3 gånger den som erhållits vid högsta terapeutiska dos av tolterodin depotkapslar.

#### *Pediatrisk population*

Effekt har inte kunnat visas i en barnpopulation. 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 åldrarna 5-10 år med frekventa urintömningar och trängningsinkontinens ingick i studierna. Ingen signifikant skillnad, med avseende på förändringar från utgångsvärdet i antalet inkontinens 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 depotkapslar*

Tolterodin givet i depotkapslar absorberas långsammare än då det ges i form av tabletter. Maximal serumkoncentration erhålles 4 (2-6) timmar efter tillförel av depotkapslarna. Halveringstiden är ca 6 timmar hos snabba metaboliserare och ca 10 timmar hos långsamma metaboliserare (saknar CYP2D6). Steady state-koncentrationer uppnås inom 4 dagar efter intag av depotkapslarna.

Födointag påverkar inte biotillgängligheten av depotkapslarna.

### Absorption

Vid peroral tillförel genomgår tolterodin första-passage-metabolism i levern. Via CYP2D6 metaboliseras tolterodin till en farmakologiskt ekvipotent huvudmetabolit som utgörs av ett 5-hydroxymetylderivat. Den absoluta biotillgängligheten för tolterodin är 17% hos snabba metaboliserare (majoriteten av patienterna) och 65 % hos långsamma metaboliserare (saknar CYP2D6).

### Distribution

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

### Biotransformation

Vid peroral tillförel metaboliseras tolterodin huvudsakligen i levern via det polymorfa enzymet CYP2D6 till 5-hydroxymeteroliten. Ytterligare metabolism leder till bildandet av 5-karboxylsyra- och N-dealkylerade 5-karboxylsyra-meteroliter, vilka utgör 51% respektive 29% av utsöndringen i urin. Ca En del (7 %) av befolkningen saknar CYP2D6. Hos dessa individer (s k långsamma metaboliserare) metaboliseras tolterodin via CYP3A4 till N-dealkylerat tolterodin, som ej bidrar till den kliniska effekten. Den övriga delen av befolkningen utgörs av s k snabba metaboliserare. Systemiskt clearance av tolterodin hos snabba metaboliserare är omkring 30 l/timme. Ett lägre clearance hos långsamma metaboliserare leder till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin (omkring 7 gånger) och försumbara koncentrationer av 5-hydroxymetylmeteroliten.

5-hydroxymetylmeteroliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Skillnaderna mellan tolterodin och 5-hydroxymetylmeteroliten i proteinbindningsgrad medför att exponeringen (ytan under kurvan) av obundet tolterodin hos långsamma metaboliserare blir densamma som den sammanlagda exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylmeteroliten hos snabba metaboliserare, efter samma dos. Säkerhet, tolerabilitet och klinisk respons är följaktligen likartad oberoende av fenotyp.

### Elimination

Utsöndringen av radioaktivitet efter administrering av (<sup>14</sup>C)-tolterodin är ungefär 77 % i urin och 17 % i faeces. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i oförändrad form och omkring 4 % som 5-hydroxymetylmeteroliten. Den karboxylerade och motsvarande dealkylerade meteroliten utgör omkring 51 % respektive 29 % av utsöndringen i urin.

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

### Särskilda patientgrupper

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Omkring två gånger högre exponering av obundet tolterodin och 5-hydroxymetyl-meteroliten erhålles i patienter med levercirrhos (se 4.2 och 4.4).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Den genomsnittliga exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetyl-meteroliten är dubblerad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inulin-clearance GFR ≤ 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 4.2 och 4.4).

#### *Pediatrisk population*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några kliniskt relevanta effekter förutom de som förknippade med tolterodins farmakologiska effekt.

Reproduktionsstudier har genomförts på mus och kanin.

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

Inga missbildningar sågs hos kanin vid studier med 20 ( $C_{max}$ ) respektive 3 (AUC) gånger högre plasmaexponering än vad som kan förväntas hos tolterodin-behandlade 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 'ether-a-go-go'-relaterade genkanaler (hERG, 0,5-26,1 gånger terapeutiska nivåer). Hos hundar har 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  
Poly(vinylacetat)  
Povidon  
Kiseldioxid  
Natriumlaurilsulfat  
Dokusatnatrium  
Magnesiumstearat (E470b)  
Hydroxipropylmetylcellulosa

#### Kapselinnehåll

- Indigokarmin (E132)
- Titandioxid (E171)
- Gelatin

#### Kapselhölje

- Etylcellulosa
- Trietylcitrat
- Metacrylsyra – etylakrylatsampolymer

- 1, 2- propylenglykol

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

HDPE burk: hållbarhet efter första öppnandet är 200 dagar.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En kartong som innehåller blister av transparent PVC/PE/PVDC aluminiumfolie och en bipacksedel.

En kartong som innehåller en vit, ogenomskinlig HDPE-burk med skruvlock, som innehåller kapslar, och en bipacksedel.

### **Förpackningar för 4 mg:**

Blisterförpackningar som innehåller: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 98, 100 depotkapslar

Burkar som innehåller: 30, 100, 200 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

SanoSwiss UAB  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilna/Vilnius  
Litauen

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4 mg: 29837

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15.10.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 20.6.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.06.2022