

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolterodine Accord 2 mg depotkapseli, kova

Tolterodine Accord 4 mg depotkapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotkapseli sisältää 2 mg tolterodiinitartraattia, mikä vastaa 1,37 mg tolterodiinia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Tummanvihreä/tummanvihreä kova liivatekapseli (koko 4), joka on 14 mm pitkä ja jonka ylä- ja alaosassa on viivapainatus.

Tummansininen/tummansininen kova liivatekapseli (koko 3), joka on 16 mm pitkä ja jonka ylä- ja alaosassa on viivapainatus.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset (myös iäkkäät):*

Suosittelun annos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Potilaille, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (GFR < 30 ml/min), suositeltu annos 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.

Depotkapselin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä. Depotkapseli on nieltävä kokonaisena.

Hoidon vaikutus olisi arvioitava uudelleen 2–3 kuukauden jälkeen (ks. kohta 5.1).

*Pediatriset potilaat:*

Tolterodine Accord -valmisteen tehoa lapsille ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1), joten Tolterodine Accord -valmistetta ei suositella lapsille.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tolterodiinia ei saa antaa potilaille, joilla on

- virtsaumpi
- hoitamaton 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 ahtaavia 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 hidastumisriski.

Välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin anto suun kautta toistuvina vuorokausiannoksina on osoittanut, että kokonaisvuorokausiannokset 4 mg (terapeuttinen annos) ja 8 mg (supraterapeuttinen annos) pidentävät QT<sub>c</sub>-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, prokaiiniamiidi) 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.

#### 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 proteaasinestäjillä, ei suositella, koska se suurentaa tolterodiinipitoisuuksia seerumissa hitailla CYP 2D6 -metaboloijilla ja aiheuttaa 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 kolinergeisten muskariinireseptorien agonisteja.

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

Samanaikainen hoito fluoksetiinilla (potentti CYP 2D6-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/levonorgestreeli) kanssa.

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että tolterodiini ei ole CYP 2D6-, 2C19-, 2C9-, 3A4- eikä 1A2-välitteisen metaboliitin estäjä. 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.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tämän takia Tolterodine Accord -valmisteen käyttöä raskausaikana ei suositella.

##### Imetys

Tolterodiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Tolterodiinin käyttöä imetysaikana on vältettävä.

#### 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 antimuskariniinisia vaikutuksia, kuten suun kuivumista, ruoansulatushäiriöitä ja silmien kuivumista.

Alla oleva taulukko kuvastaa tietoja, jotka Tolterodine Accord -valmisteesta on saatu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen. Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 23,4 %:lla Tolterodine Accord -valmistetta saaneista potilaista ja 7,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

|                    | Hyvin yleinen<br>( $\geq 1/10$ ) | Yleinen ( $\geq 1/100$ ,<br>< 1/10) | Melko<br>harvinainen<br>( $\geq 1/1000$ ,<br>< 1/100) | Ei tunneta (koska<br>saatavissa oleva tieto<br>ei riitä arviointiin) |
|--------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Infektiot          |                                  | Sinuiitti                           |   |  |
| Immuunijärjestelmä |                                  |                                     | Määrittelemätön<br>yliherkkyys                        | Anafylaktoidiset<br>reaktiot   |
| Psyykkiset häiriöt |                                  |                                     | Hermostuneisuus                                       | Sekavuus,<br>aistiharhat,<br>desorientaatio                          |

|   |                    |  |   |   |
|---|--------------------|--|---|---|
| Hermosto  |                    | Heitehuimaus,<br>uneliaisuus,<br>pänsärky  | Parestesia,<br>muistin<br>heikkeneminen                     |   |
| Silmät  |                    | Silmien<br>kuivuminen,<br>näköhäiriöt<br>(mukaan lukien<br>silmän<br>mukautumishäiriöt |   |   |
| Kuulo ja<br>tasapainoelin                           |                    |  | Kiertohuimaus   |   |
| Sydän   |                    |  | Sydämentykytys,<br>sydämen<br>vajaatoiminta,<br>rytmihäiriö | Takykardia                                  |
| Verisuonisto  |                    |  |   | Kasvojen punoitus                           |
| Ruoansulatuselimistö                                | Suun<br>kuivuminen | Dyspepsia,<br>ummetus,<br>vatsakipu,<br>ilmavaivat, ripuli                             |   | Gastroesofageaalinen<br>refluksi, oksentelu |
| Iho ja ihonalainen<br>kudos                         |                    |  |   | Angioedeema, ihon<br>kuivuminen             |
| Munuaiset ja<br>virtsatiet                          |                    | Dysuria  | Virtsaumpi  |   |
| Yleisoireet ja<br>antopaikassa<br>todettavat haitat |                    | Uupumus,<br>perifeerinen<br>turvotus   | Rintakipu   |   |

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

### **Pediatriiset 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 aittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 lääkemuodossa. Vaikeimmat havaitut haittavaikutukset olivat akkommodaatiohäiriöt ja virtsaamisvaikeudet.

Tolterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava aktiivihiihtä. Oireita hoidetaan seuraavasti:

- vaikeat keskushermostoon kohdistuvat antikolinergiset vaikutukset (esim. aistiharhat, voimakas kiihottuneisuus): hoitona fysostigmiini
- kouristukset tai huomattava kiihottuneisuus: hoitona bentsodiatsepiini
- hengitysvajaus: hoitona hengityksen avustaminen
- takykardia: hoitona beetasalpaaja
- virtsaumpi: hoitona katetrointi
- mydriaasi: hoitona 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. Pidentynyttä QT- aikaa tulee hoitaa tavanomaisin elintoimintoja tukevin toimenpitein.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsaelinten sairauksien lääkkeet; tihtyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi:

ATC-koodi: G04B D07

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

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 eritetyn virtsamäärän lisääntyminen. Nämä parametrit on esitetty alla olevassa taulukossa.

Hoidon vaikutus lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon jälkeen, kun tolterodiinitartraatin annostus oli 4 mg kerran vuorokaudessa. Absoluuttinen ja prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähdän. Hoitoero tolterodiinitartraatin ja lumelääkkeen välillä: pienimmän neliösumman menetelmällä arvioitu keskimääräinen muutos ja 95 %:n luottamusväli.

|   | <b>Tolterodiinitartraatti<br/>4 mg kerran<br/>vuorokaudessa</b> | <b>Lumelääke</b> | <b>Hoitoero<br/>lumelääkkeeseen<br/>verrattuna:<br/>keskimääräinen<br/>muutos ja<br/>95 %:n<br/>luottamusväli</b> | <b>Tilastollinen<br/>merkisyys<br/>lumelääkkeeseen<br/>verrattuna</b> |
|---|---|------------------|---|---|
|   | <b>(n = 507)</b>  | <b>(n = 508)</b> |   | <b>(p-arvo)</b>   |
| Inkontinenssikertoja<br>/viikko                               | -11,8<br>(-54 %)  | -6,9<br>(-28 %)  | -4,8<br>[-7,2; -2,5]*   | < 0,001   |
| Virtsaamiskertoja<br>/24 tuntia                               | -1,8<br>(-13 %)   | -1,2<br>(-8 %)   | -0,6<br>[-1,0; -0,2]  | 0,005   |
| Keskimäärin eritetty<br>virtsamäärä /<br>virtsaamiskerta (ml) | +34<br>(+27 %)  | +14<br>(+12 %)   | +20<br>[14; 26]   | < 0,001   |

\* 97,5 %:n luottamusväli Bonferroni-korjauksen mukaan

12 hoitoviikon jälkeen 23,8 % (121/507) tolterodiinitartraattiryhmän 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 (Fridericia-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 CYP 2D6) 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 Tolterodine Accord -valmisteen suurimmalla hoitoannoksella.

### **Pediatriiset potilaat**

Tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole osoitettu. Pediatriisille potilaille on tehty

tolterodiinidepotkapseleilla kaksi kolmannen vaiheen satunnaistettua ja lumekontroloitua kaksoissokkotutkimusta, jotka kestivät 12 viikkoa. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 710 (486 sai tolterodiinia, 224 lumelääkettä) iältään 5–10-vuotiasta pediatriasta potilasta, 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 tablettista. 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). Vakaan tilan 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 ekvipotentti päämetaboliitti.

Tolterodiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 17 % nopeilla metaboloijilla (suurin osa potilaista) ja 65 % hitailla metaboloijilla (CYP 2D6 -entsyymin vajuus).

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

Eliminaatio: Suun kautta annettu tolterodiini metaboloituu laajalti 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-hydroksimetyylimetaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja yhtä potentti kuin tolterodiini. Koska tolterodiinin ja 5-hydroksimetyylimetaboliitin proteiiniin sitoutumisen ominaisuudet ovat erilaiset, altistus (AUC) sitoutumattomalle tolterodiinille on hitailla metaboloijilla samaa luokkaa kuin kokonaisaltistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja 5-hydroksimetyylimetaboliitille potilaille, joilla on CYP 2D6 -aktiivisuutta ja sama annostusohjelma. Turvallisuus, siedettävyyys ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyypistä riippumatta.

Radioaktiivisesti merkitystä [<sup>14</sup>C]-tolterodiiniannoksesta noin 77 % erittyy 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/ei-lineaarisuus: Farmakokineetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Erityisryhmät:

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 (inuliinin puhdistuma 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

Farmakologista toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia, lukuun ottamatta vaikuttavan aineen farmakologiseen vaikutukseen liittyviä vaikutuksia.

Lisääntymistutkimuksia on tehty hiirillä ja kaniineilla.

Hiirillä tolterodiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintoihin. Tolterodiini aiheutti alkioiden 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 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

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa, rakeet

Hypromelloosi E5

Talkki

Etyyliselluloosa

Keskipitkäketjuiset triglyseridit

Öljyhappo

Kapselin kuori:

Liivate

Indigokarmiini (E132)



Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 2 mg depotkapselit)

Painomuste (shellakka, titaanidioksidi, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi, ammoniumhydroksidi)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kapselit on pakattu alumiini-PVC/PVdC-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 200, 280 tai 320 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Tolterodine Accord 2 mg depotkapseli, kova: 33248  
Tolterodine Accord 4 mg depotkapseli, kova: 33249

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

11.07.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.11.2018