

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolterodin Pfizer 2 mg kovat depotkapselit  
Tolterodin Pfizer 4 mg kovat depotkapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotkapseli sisältää 2 mg tai 4 mg tolterodiinitartraattia, mikä vastaa 1,37 mg ja 2,74 mg tolterodiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 2 mg depotkapseli sisältää enintään 61,52 mg sakkaroosia.

Yksi 4 mg depotkapseli sisältää enintään 123,07 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

2 mg: Sinivihreä depotkapseli (koko 4), jossa on valkoinen painatus (symboli ja '2').

4 mg: Sininen depotkapseli (koko 3), jossa on valkoinen painatus (symboli ja '4').

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät):*

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 häirtävaikutuksia, 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 on arvioitava uudelleen 2–3 kuukauden hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

*Pediatriiset potilaat:*

Tolterodin Pfizer -valmisteen tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1), joten Tolterodin Pfizer -valmistetta ei suositella lapsille.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Tolterodiinia ei saa antaa potilaille, joilla on

- virtsaumpi
- hoitamaton ahdaskulmaglaukooma
- myasthenia gravis
- yliherkkyys tolterodiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- toksinen paksusuolen laajentuma.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

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 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, 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 virtsaamispaktoon ja tihentyneeseen virtsaamistarpeeseen pitää sulkea pois ennen hoitoa.

Tämä valmiste ei sovi potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista systeemistä lääkitystä potenteilla CYP 3A4:n estäjillä, kuten makrolidiantibioteilla (esim. erytromysiini ja klaritromysiini), sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli) 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 kolinergisten muskariinireseptorien agonisteja.

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

Samanaikainen hoito fluoksetiinilla (potentti CYP 2D6:n 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 (etinyliestradioli/levonorgestreeli) kanssa.

Kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että tolterodiini ei estä CYP 2D6-, 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 Fertilitteetti, 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 imetysaikana on vältettävä.

##### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa tolterodiinilla ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Alla olevan taulukon tiedot tolterodiinista on saatu kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeen. Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 23,4 % :lla tolterodiinilla hoidetuista potilaista ja 7,7 % :lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

	<b>Hyvin yleiset</b> (≥ 1/10)	<b>Yleiset</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinaiset</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Tuntematon</b> (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	Tuntoharhat, muistin heikkeneminen	
Silmät		Silmien kuivuminen, näköhäiriöt (mukaan lukien silmän mukautumishäiriöt)		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän			Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt	Takykardia
Verisuonisto				Ihon punoitus
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ruoansulatushäiriöt, ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, ripuli		Gastroesofageaalinen refluksi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos				Angioedeema, ihon kuivuminen
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Virtsaumpi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, perifeerinen edeema	Rintakipu	

Dementiaoireiden (esim. sekavuus, desorientaatio, harhaluulot) on ilmoitettu joissakin tapauksissa pahenevan sen jälkeen, kun koliinisteraasin estäjillä hoidetuille dementiaipotilaille 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-haittasapainon 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

### Oireet

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

QT-väli pidentyi, kun tolterodiinia heti vapauttavan tabletin kokonaisvuorokausiannos oli 8 mg (kaksi kertaa suurempi annos kuin tolterodiinia heti vapauttavan tabletin suositeltu vuorokausiannos ja kolme kertaa suurempi kuin enimmäisaltistus lääkeainetta hitaasti vapauttavan depotkapselin annon jälkeen) neljän päivän ajan.

### Hoito

Tolterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhdeltu ja annettava aktiivihäiriöitä. 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-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 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).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Hoidon vaikutusta voidaan odottaa 4 viikon kuluessa.

Kolmannen vaiheen tutkimusohjelmassa ensisijaisena päätetapahtumana oli inkontinenssikertojen väheneminen viikkoa kohti ja toissijaisena päätetapahtumana 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 tolterodiinin annos oli 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 4 mg	Lume-	Hoitoero vs lume:	Tilastollinen
--	-------------------	-------	-------------------	---------------

	depotkapseli kerran vuorokaudessa (n = 507)	lääke (n = 508)	Keskimääräinen muutos ja 95 %:n luottamusväli	merkitsevyys 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) tolterodiiniryhmän 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. Tutkimuksessa ei saatu vakuuttavaa näyttöä siitä, että tolterodiinilla olisi lumelääkkeettä suurempi vaikutus 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 merkitsevästi 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 QT<sub>c</sub>-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 QT<sub>cF</sub> ei ylittänyt 500 ms:ia eikä muutos lisääntynyt lähtötilanteesta 60 ms:ia. Näitä lukemia pidetään kynnyksarvoina, joiden ylittäminen johtaa erityistoimiin. Annostus 4 mg x 2/vrk vastaa enimmäisaltistusta (C<sub>max</sub>), joka on kolminkertainen verrattuna altistukseen, joka saavutetaan tolterodiinidepotkapseleiden 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 lääke muodolle spesifiset farmakokineettiset ominaisuudet:*

Tolterodiini imeytyy depotkapselista elimistöön hitaammin kuin heti vapautuvasta tablettista. Tämän seurauksena enimmäispitoisuudet seerumissa todetaan 4 (2–6) tunnin kuluttua depotkapseleiden annosta. Kapselissa annetun tolterodiinin näennäinen puoliintumisaika on noin 6 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin 10 tuntia hitailla metaboloijilla (CYP 2D6:n vajaus). 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 ekvipotentti päämetaboliitti. Tolterodiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 17 % nopeilla metaboloijilla (suurin osa potilaista) ja 65 % hitailla metaboloijilla (CYP 2D6 -entsyymin vajaus).

*Jakautuminen:*

Tolterodiini ja 5-hydroksimetyylimetaboliitti sitoutuvat ensisijaisesti orosomukoidiin. Niiden sitoutumattomat fraktiot ovat 3,7 % ja 36 %. Tolterodiinin jakautumistilavuus 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 ekvipotentti 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 CYP 2D6 -aktiivisuutta ja sama annostusohjelma. Turvallisuus, siedettävyys ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyypistä riippumatta.

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/ei-lineaarisuus:*

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 (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 lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Pediatriiset 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 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  $K^+$ -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**

#### *Depotkapselin sisältö*

Sokerirakeita

Sakkarooosi

Maissitärkkelys

Hypromelloosi

Etyyliseluloosa

Keskipitkäketjuisia triglyseridejä

Öljyhappo

#### *Depotkapselin kuori*

Lüivate

#### *Painoväri*

Sellakka

Titaanidioksidi (E 171)



Propyleeniglykoli  
Simetikoni

*Väriaineet sini-vihreässä 2 mg depotkapselissa*

Indigokarmiini (E 132)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)  
Titaanidioksidi (E 171)

*Väriaineet sinisessä 4 mg depotkapselissa*

Indigokarmiini (E 132)  
Titaanidioksidi (E 171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Purkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Läpipainoliuskat: Säilytä läpipainoliuska ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Tolterodin Pfizer -depotkapselit on pakattu joko PVC/PVDC:stä ja alumiinikalvosta valmistettuun läpipainopakkaukseen, jossa on kuumasaumattu PVDC-päällyste, tai HDPE-purkkiin, jossa on LDPE-suljii.

*Pakkauskoot:*

Tolterodin Pfizer 2 mg ja 4 mg depotkapselit: 7, 14, 28, 49, 84, 98 ja 280 kapselin läpipainopakkaukset ja 30, 100 ja 200 kapselin purkit. Sairaalapakkaukset: 80, 160 ja 320 kapselin läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 HELSINKI

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

2 mg: 29374

4 mg: 29373

**9. MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.6.2012*

*Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 3.5.2017*

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.7.2018