

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Detrusitol SR 2 mg depotkapseli, kova
Detrusitol SR 4 mg depotkapseli, kova

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.

Apuaine, jonka 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, jossa on valkoinen painatus (symboli ja '2').
4 mg: Sininen depotkapseli, jossa on valkoinen painatus (symboli ja '4').

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 (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 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

Detrusitolin tehoa lapsille ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1), joten Detrusitolia ei suositella lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Tolterodiinia ei saa antaa potilaille, joilla on

- virtsaumpi
- kontrolloimaton ahdaskulmaglaukooma
- myasthenia gravis

- tunnettu yliherkkyys tolterodiinille tai lääkevalmisteen sisältämille apuaineille (ks. kohta 6.1)
- 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 QT_c-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).

Virtsaumpi

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

Tietoa apuaineesta

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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 kolinergisten 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 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 Detrusitol SR -depotkapseleiden käyttöä raskausaikana ei suositella.

Imetys

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

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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Alla oleva taulukko 1 kuvastaa tietoja, jotka Detrusitol SR -valmisteesta on saatu kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeen. Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 23,4 %:lla Detrusitol SR -depotkapseleilla hoidetuista potilaista ja 7,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot		Sinuiitti		
Immuunijärjestelmä			Määrittelemätön yliherkkyys	Anafylaksia muistuttavat reaktiot
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus	Sekavuus, aistiharhat, desorientaatio
Hermosto		Huimaus,	Tuntoharhat,	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		uneliaisuus, päänsärky	muistin heikkeneminen	
Silmät		Silmien kuivuminen, näköhäiriöt (mukaan lukien silmän mukautumis-häiriöt)		
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 kudokset				Angioedeema, ihon kuivuminen
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Virtsaumpi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, perifeerinen edeema	Rintakipu	

Dementiaoireiden (esim. sekavuuden, desorientaation, harhaluulojen) on ilmoitettu joissakin tapauksissa pahenevan sen jälkeen, kun koliiniesteraasin estäjillä hoidetuille dementiapotilaille 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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 lääkemuo-dossa. 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 antagonist. Se vaikuttaa *in vivo* selektiivisemmin virtsarakkoon kuin sylkirauhasiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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 päätemuuttujana oli inkontinenssikertojen väheneminen viikkoa kohti ja toissijaisena päätemuuttujana virtsaamiskertojen väheneminen 24 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 Detrusitol SR 4 mg kerran vuorokaudessa. Absoluuttinen ja prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähdn. Hoitoero Detrusitolin ja lumelääkkeen välillä: Least-squares-menetelmällä arvioitu keskimääräinen muutos ja 95 %:n luottamusväli.

	Detrusitol SR 4 mg kerran vuorokaudessa (n = 507)	Lume-lääke (n = 508)	Hoitoero vs. lumelääke: Keskimääräinen muutos ja 95 %:n luottamusväli	Tilastollinen 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) Detrusitol SR -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 (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 QT_c-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_{cF} ei ylittänyt 500 ms:ia eikä muutos lisääntynyt lähtötilanteesta 60 ms:ia. Näitä lukemia pidetään kynnsarvoina, joiden ylittäminen johtaa erityistoimiin. Annostus 4 mg x 2/vrk vastaa enimmäisaltistusta (C_{max}), joka on kolminkertainen verrattuna altistukseen, joka saavutetaan Detrusitol SR -depotkapseleiden suurimmalla hoitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Tehoa lapsille 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 Farmakokinetiikka

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). 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 (CYP 2D6 -entsyymin vajuus).

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 -aktiviteetti. 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 potilailla, joilla on CYP 2D6 -aktiivisuutta ja sama annostusohjelma. Turvallisuus, siedettävyys ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyypistä riippumatta.

Radioaktiivisesti merkitystä [¹⁴C]-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 %.

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annostusvälillä.

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 ≤ 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 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 (sakkaroosi ja maissitärkkelys)

Hypromelloosi

Surelease E-7-19040 clear

Etyyliselluloosa

Keskipitkäketjuisia triglyseridejä

Öljyhappo

Depotkapselin kuori

Liivate

Painoväri

Sellakka (E 904)

Titaanidioksidi (E 171)

Propyleeniglykoli (E 1520)

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 Kesto aika

Detrusitol SR 2 mg, 4 mg depotkapselit PVC/PVDC:stä ja alumiinikalvosta valmistetussa läpipainopakkauksessa: 3 vuotta

Detrusitol SR 2 mg, 4 mg depotkapselit HDPE-purkissa, jossa on LDPE-suljin: 2 vuotta

Detrusitol SR 2 mg, 4 mg depotkapselit HDPE-purkissa, jossa on polypropeenisoljin: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Tablettipurkki: Pidä alkuperäispakkauksessa.

Läpipainoliuskat: Pidä läpipainoliuska ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Detrusitol SR -depotkapselit on pakattu joko PVC/PVDC:stä ja alumiinikalvosta valmistettuun läpipainopakkaukseen, jossa on kuumasaumattu PVDC-päällyste, tai HDPE-purkkiin, jossa on LDPE-suljin, tai HDPE-purkkiin, jossa on polypropeenisoljin.

Pakkauskoot

Depotkapseleita on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 7, 14, 28, 49, 84, 98 ja 280 kapselia, ja 30, 100 ja 200 kapselin tablettipurkeissa. Sairaalapakkauksina on saatavana 80, 160 ja 320 kapselin läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg: 16472

4 mg: 16473

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.8.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Detrusitol SR 2 mg depotkapslar, hårda.
Detrusitol SR 4 mg depotkapslar, hårda.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depotkapsel innehåller 2 mg respektive 4 mg tolterodintartrat, vilket motsvarar 1,37 mg respektive 2,74 mg tolterodin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 2 mg depokapsel innehåller maximalt 61,52 mg sackaros.
Varje 4 mg depokapsel innehåller maximalt 123,07 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård.

2 mg: kapseln är blågrön med vitt tilltryck (en symbol och siffran 2).
4 mg: kapseln är blå med vitt tilltryck (en symbol och siffran 4).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad miktionsfrekvens och trängningar, som kan uppträda hos patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringsätt

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.

Depotkapslarna ska sväljas hela och kan intas oberoende av måltid.

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

Pediatrik population

Effekt av Detrusitol vid behandling av barn har inte kunnat visas (se avsnitt 5.1). Detrusitol rekommenderas därför inte till barn.

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat till patienter med:

- Urinretention

- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel
- Myastenia gravis
- Överkänslighet mot tolterodin eller mot något hjälpämne
- 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).

Urinretention

Liksom vid all behandling av symptom på trängningar och trängningsinkontinens ska organiska orsaker till trängningar och täta urintömningar utredas före behandling.

Information om hjälpämnet

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

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 itrakonazol) 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.

Effekten av motilitetsstimulerande medel som metoklopramid och cisaprid kan försämrans 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 (etinyl estradiol/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 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. Detrusitol SR rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

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

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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Nedanstående tabell 1 visar de biverkningar som setts vid användning av Detrusitol SR i kliniska prövningar och efter godkännandet. Den vanligast rapporterade biverkan var muntorrhet som förekom hos 23,4% av de patienter som behandlats med Detrusitol SR och hos 7,7% av de patienter som fått placebo.

Tabell över biverkningar

Biverkningar listade i tabell nedan presenteras efter systemorganklass och frekvenskategorier definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Systemorganklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Sinuit		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera		Yrsel, somnolens,	Parestesier,	

Systemorganklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
nervsystemet		huvudvärk	minnesnedsättning	
Ögon		Reducerat tårflöde, onormalt seende (inkl. ackommodationsstörningar)		
Öron och balansorgan			Yrsel	
Hjärtsjukdomar			Palpitationer, hjärtsvikt, arytmier	Takykardi
Blodkärl				Hudrodnad
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning, magsmärtor, flatulens, diarré		Gatroesofagal reflux, kräkningar
Hud och subkutan vävnad				Angioödem, torr hud
Njurar och urinvägar		Dysuri	Urinretention	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		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 3 -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

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 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:

- Fysostigmin ges om allvarliga centrala antikolinerga effekter (t.ex. hallucinationer, svår excitation) dominerar.
- Vid uttalad excitation och kramper kan bensodiazepiner ges.
- Vid andningsinsufficiens ges konstgjord andning.
- Takykardi behandlas med beta-blockerare.
- Urinretention: behandla med kateterisering
- Besvärande pupillardilatation: ögonen skyddas helt mot ljus och/eller behandlas med pilokarpin ögondroppar.

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 gånge övervakning och åtgärder för handläggning av QT-förlängning vidtagas.

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*.

Farmakodynamisk effekt

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 3 -programmet var den primära effektvariabeln minskning av antal inkontinensepisoder per vecka, och sekundära effektvariabler var minskning av antal miktationer per 24 timmar och ökad medelvolym per miktation. Dessa parametrar redovisas i tabellen nedan.

Effekt av behandling med Detrusitol SR 4 mg en gång dagligen efter 12 veckor, jämfört med placebo. Absolut förändring och procentuell förändring relativt utgångsvärdet före start av behandling. Skillnad i behandlingseffekt mellan Detrusitol SR och placebo avseende genomsnittlig förändring: Medelvärde och 95% konfidensintervall.

	Detrusitol SR 4 mg en gång dagligen (n=507)	Placebo (n=508)	Skillnad jämfört med placebo: medelvärde och 95% KI	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 miktationer per 24 timmar	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Medelvolym per miktation (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 Detrusitol SR -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 msek för tolterodin 2 mg respektive 4 mg två gånger dagligen samt 19,3 msek för moxifloxacin (400 mg), använd som aktiv, intern kontroll. En farmakokinetisk/farmakodynamisk modell beräknade att ökningarna i QT_c-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 msek för absolut QT_cF eller 60 msek 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 Detrusitol SR kapslar.

Pediatrik 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 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 depotkapslar

Tolterodin givet i depotkapslar absorberas långsammare än då det ges i form av tabletter. Maximal serumkoncentration erhålles 4 (2–6) timmar efter tillförelse 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. Födo-intag påverkar inte biotillgängligheten av depotkapslarna.

Absorption

Vid peroral tillförelse 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.

Eliminering

Vid peroral tillförsel metaboliseras tolterodin huvudsakligen i levern via det polymorfa enzymet CYP2D6 till 5-hydroxymetaboliten. Ytterligare metabolism leder till bildandet av 5-karboxylsyra- och N-dealkylerade 5-karboxylsyra-metaboliter, vilka utgör 51% respektive 29% av utsöndringen i urin. Ca 7% av befolkningen saknar CYP2D6. Hos dessa 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-hydroxymetylmotaboliten.

5-hydroxymetylmotaboliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Skillnaderna mellan tolterodin och 5-hydroxymetylmotaboliten 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-hydroxymetylmotaboliten hos snabba metaboliserare, efter samma dos. Säkerhet, tolerabilitet och klinisk respons är följaktligen likartad oberoende av fenotyp.

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-hydroxymetylmotaboliten. Den karboxylerade och motsvarande dealkylerade motaboliten utgör omkring 51% respektive 29% av utsöndringen i urin.

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik 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

I prekliniska studier av toxicitet efter upprepad dosering, gentoxicitet, carcinogenicitet och säkerhetsfarmakologi har inga kliniskt relevanta effekter observerats, förutom sådana som är förknippade med tolterodins farmakologiska effekt.

Reproduktionsstudier har utförts på möss och kaniner.

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 motaboliter förlänger durationen av aktionspotentialen (90% repolarisering) i purkinjefibrer hos hund (14–75 gånger terapeutiska nivåer) och blockerar K⁺-flödet i

klonade humana hERG-kanaler (0,5–26,1 gånger terapeutiska nivåer). Hos hundar har förlängning av QT-intervallet observerats efter administrering av tolerodin 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

Kapselinnehåll

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)
Hypromellos

Surelease E-7-19040 klar

Etylcellulosa
Triglycerider, medellångkedjiga
Oljesyra

Kapselhölje

Gelatin

Tilltryck

Shellack (E 904)
Titandioxid (E 171)
Propylenglykol (E 1520)
Simetikon

Färgämnen i den blågröna 2 mg kapseln

Indigokarmin (E 132)
Järnoxid gul (E 172)
Titandioxid (E 171)

Färgämnen i den blåa 4 mg kapseln

Indigokarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Detrusitol SR 2 mg, 4 mg depotkapslar i blisterförpackningar av PVC/PVDC och aluminiumfolie: 3 år

Detrusitol SR 2 mg, 4 mg depotkapslar i HDPE-plastburkar med LDPE-plastlock: 2 år

Detrusitol SR 2 mg, 4 mg depotkapslar i HDPE-plastburkar med polypropenlock: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

Burk: Förvaras i originalförpackningen.

Blister: Förvara blisterkartan i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detrusitol SR depotkapslar är förpackade antingen i blisterförpackningar av PVC/PVDC och aluminiumfolie med värmeförseglat överdrag av PVDC, eller i HDPE-plastburkar med LDPE-plastlock eller i HDPE-plastburkar med polypropenlock.

Förpackningsstorlekar

Detrusitol SR depotkapslar är förpackade antingen som 7, 14, 28, 49, 84, 98 eller 280 kapslar i blisterförpackning eller 30, 100 eller 200 kapslar i burk. Sjukhusförpackning: 80, 160 eller 320 kapslar i blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 16472

4 mg: 16473

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.8.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 23.3.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.11.2024