

## 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 61,5 mg sakkaroosia.

Yksi 4 mg depotkapseli sisältää enintään 123 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 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 on arvioitava uudelleen 2–3 kuukauden hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

*Pediatriset 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 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 virtsaamispakoon ja tihentyneeseen virtsaamistarpeeseen pitää sulkea pois ennen hoitoa.

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

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

Samanaikaista systeemistä lääkitystä potenteilla CYP 3A4:n estäjillä, kuten makrolidiantibiooteilla (esim. erytromysiini ja klaritromysiini), sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli) tai proteaasimestäjillä, 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 (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) kanssa.

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 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 koneidenkäyttökykyyn

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		Sinuitti		
Immuunijärjestelmä			Määrittelemätön yliherkkyys	Anafylaksiaa muistuttavat reaktiot
Psykkiset häiriöt			Hermostuneisuus	Sekavuus, aistiharhat, desorientaatio
Hermosto		Huimaus, uneliaisuus,	Tuntoharhat,	

		päänsärky	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 dementiapotilaille on aloitettu tolterodiinihoito.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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 mahahuuhtelu ja annettava aktiivihäiltä. 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 antagonistit. 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 merkittäväällä 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 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 depotkapseli kerran vuorokaudessa (n = 507)	Lumelääke (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) 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 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<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 kynnyсарvoina, joiden ylittäminen johtaa erityis toimiin. 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 Farmakokineetikka**

*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 depotkapselien 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 hyötöosuus 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 -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 potilailla, 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 % 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:*

Farmakokinetiikka 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 ≤ 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).

#### *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

Sakkarooosi

Maissitärkkelys

Hypromelloosi

Etyyliselluloosa

Keskipitkäketjuisia triglyseridejä

Öljyhappo

*Depotkapselin kuori:*

Liivate

*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-suljin.

*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**

21.2.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolterodin Pfizer 2 mg depotkapslar, hårda.

Tolterodin Pfizer 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.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 2 mg depokapsel innehåller maximalt 61,5 mg sackaros.

Varje 4 mg depokapsel innehåller maximalt 123 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård.

2 mg: depotkapseln är blågrön, storlek 4 kapsel, med vitt tryck (en symbol och siffran 2).

4 mg: depotkapseln är blå, storlek 3 kapsel, med vitt tryck (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 Tolterodin Pfizer vid behandling av barn har inte kunnat visas (se avsnitt 5.1). Tolterodin Pfizer 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 av de hjälpämnen som listas i avsnitt 6.1
- 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
- Relevanta, redan förvärvade 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.

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 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.

Effekten av motilitetsstimulerande medel som metoklopramid 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 (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 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*

Djurstudier visar ingen effekt av tolterodin på fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga humandata.

#### 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.

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

Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, somnolens, huvudvärk	Parestesier, minnesnedsättning	
Ögon		Reducerat tårflöde, onormalt seende (inkl. ackommodationsstörningar)		
Öron och balansorgan			Yrsel	
Hjärtjukdomar			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.

#### *Pediatrisk 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

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

#### *Symtom*

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.

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.

### Behandling

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 pupildilatation: ögonen skyddas helt mot ljus och/eller behandlas med pilokarpin ögondroppar.
- Gångse 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*. 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 miktionser per 24 timmar och ökad medelvolym per miktionser. Dessa parametrar redovisas i tabellen nedan.

Effekt av behandling med tolterodin 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 tolterodin och placebo avseende genomsnittlig förändring: Medelvärde och 95 % konfidensintervall.

	Tolterodin 4 mg depotkapsel 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 miktionser per 24 timmar	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Medelvolym per miktionser	+34	+14	+20	<0,001

(ml)	(+27 %)	(+12 %)	(14; 26)	
------	---------	---------	----------	--

\* 97,5 % konfidensintervall enligt Bonferroni

Efter 12 veckors behandling rapporterade 23,8 % (121/507) i tolterodingruppen och 15,7 % (80/508) i placebogruppen 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<sub>c</sub>-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<sub>cF</sub> eller 60 msek i förändring från ursprungsnivåvärderna ansedda som tröskelvärden att ta i särskilt beaktande. Dosen 4 mg två gånger dagligen motsvarar den maximala exponering (C<sub>max</sub>) på 3 gånger den som erhållits vid högsta terapeutiska dos av tolterodin depotkapslar.

#### *Pediatrik population*

Effekt har inte kunnat visas i en barnpopulation. Två randomiserade, placebo-kontrollerade, dubbel-blinda 12 veckors fas III-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 uppgifter**

#### *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 tillförsel 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 tillförsel 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-hydroxymetylm metaboliten 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-hydroxymetylm metaboliten.

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

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

#### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

#### *Särskilda patientgrupper:*

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

Nedsatt njurfunktion: Den genomsnittliga exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetyl-metaboliten är dubblerad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inulinclearance 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**

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<sub>max</sub>) 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 humana hERG-kanaler (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**

#### *Kapselinnehåll:*

Sockersfärer  
Sackaros  
Majsstärkelse  
Hypromellos  
Etylcellulosa  
Triglycerider, medellångkedjiga  
Oljesyra

#### *Kapselhölje:*

Gelatin

#### *Tryck:*

Shellack  
Titandioxid, E 171  
Propylenglykol  
Simetikon

#### *Färgämnen i den blågröna 2 mg kapseln:*

Indigokarmin, E 132  
Järnoxid gul, E 172  
Titandioxid, E 171

#### *Färgämnen i den blå 4 mg kapseln:*

Indigokarmin, E 132  
Titandioxid, E 171

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Burk: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Blister: Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

*Förpackningsstorlekar:*

Tolterodin Pfizer 2 mg och 4 mg 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 destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

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

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 HELSINGFORS

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

*2 mg: 29374*

*4 mg: 29373*

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

*Datum för första godkännande: 12.6.2012*

*Datum för senaste förnyat godkännande: 3.5.2017*

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.2.2020