

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolterodin Actavis 4 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät):

Suositusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($GFR \leq 30$ ml/min), suositusannos on 2 mg vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos potilaalla esiintyy hankalia haittavaikutuksia, annosta voidaan pienentää 4 mg:sta 2 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Hoidon vaikutus on arvioitava 2-3 kuukauden jälkeen (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Tolterodiinia ei saa antaa potilaille, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- virtsaumpi
- kontrolloimaton ahdaskulmaglaukooma
- myasthenia gravis
- vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- toksinen paksusuolen laajentuma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tolterodiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on

- huomattava virtsarakon ulosvirtauseste, joka voi aiheuttaa virtsaummen
- maha-suolikanavaa ahtauttavia tekijöitä, esim. mahanportin ahtauma (stenosis pylori)
- munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- autonominen neuropatia
- hiatushernia
- maha-suolikanavan motiliteetin vähenemisriski.

Välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin anto suun kautta toistuvina vuorokausiannoksina on osoittanut, että kokonaisvuorokausiannokset 4 mg (terapeuttinen annos) ja 8 mg (supraterapeuttinen annos) pidentävät QT-väliä (ks. kohta 5.1). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta; se riippuu kunkin potilaan yksilöllisistä riskitekijöistä ja alttiudesta.

Varovaisuutta on noudatettava tolterodiinin käytössä potilailla, joilla tiedetään olevan pidentyneen QT-välin riskitekijöitä, kuten

- synnynnäinen tai osoitettu hankinnainen QT-välin pidentyminen
- elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia
- bradykardia
- entuudestaan jokin riskiä lisäävä sydänsairaus (esim. kardiomyopatia, sydänlihaksen iskemia, rytmihäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta)
- samanaikainen QT-väliä tunnetusti pidentävä lääkitys, kuten ryhmien IA (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi) ja III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeet.

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

Samanaikaista hoitoa potenttien CYP 3A4:n estäjien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

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

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depotkapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Samanaikainen lääkitys antimuskariinisia ominaisuuksia omaavilla lääkkeillä saattaa voimistaa terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Käänteisesti tolterodiinin terapeuttinen vaikutus saattaa heikentyä, jos potilas saa samanaikaisesti kolinergisten muskariinireseptorien agonisteja. Antimuskariinisia ominaisuuksia omaavien lääkkeiden suolen motiliteettia vähentävä vaikutus saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden imeytymiseen.

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

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

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

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että tolterodiini ei estä CYP 2D6-, 2C19-, 2C9-, 3A4- eikä 1A2-isoentsyymien metabolointikykyä. Siksi näiden isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa eivät odotettavasti suurene, kun niitä annetaan yhdessä tolterodiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tolterodiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa.

Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Siksi Tolterodin Actavis -depotkapselien käyttöä raskausaikana ei suositella.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimusten tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Alla oleva taulukko kuvastaa tietoja, jotka tolterodiinista on saatu kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeen. Yleisimmän ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 23,4 %:lla tolterodiinidepotkapseleilla hoidetuista potilaista ja 7,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100, <1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000, <1/100$)	Tunte maton (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	Parestesia, muistihäiriöt	
Silmät		Silmien kuivuminen, näköhäiriöt, mukaan lukien silmän mukautumishäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän			Sydämentykytys, sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt	Takykardia
Verisuonisto				Ihon punoitus
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuminen	Ruoansulatushäiriöt, ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, ripuli		Gastroesofageaalinen refluksi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos				Angioedeema, ihon kuivuminen
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Virtsauampi	

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, perifeerinen edeema	Rintakipu	
--	--	------------------------------	-----------	--

Dementiaoireiden (esim. sekavuuden, desorientaation, harhaluulojen) on ilmoitettu joissakin tapauksissa pahenevan sen jälkeen, kun koliiniesteraasin estäjillä hoidetuilla dementiapotilailla on aloitettu tolterodiinihoito.

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

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

Tolterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava aktiivihäiriötä.

Oireita hoidetaan seuraavasti:

- vaikeat keskushermostoon kohdistuvat antikolinergiset vaikutukset (esim. aistiharhat, voimakas kiihottuneisuus): fysostigmiini
- kouristukset tai huomattava kiihottuneisuus: bentsodiatsepiini
- hengitysvajaus: hengityksen avustaminen
- takykardia: beetasalpaaja
- virtsaumpi: katetrointi
- mydriaasi: pilokarpiini-silmätipat ja/tai lepo pimeässä huoneessa.

QT-väli pidentyi, kun välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin kokonaisvuorokausiansos oli 8 mg (kaksi kertaa suurempi annos kuin välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin suositeltu vuorokausiansos ja kolme kertaa suurempi altistus kuin enimmäisaltistus depotkapseleilla) neljän päivän ajan. Tolterodiinin yliannostuksessa QT-välin pidentyminen on hoidettava tavanomaisin elintoimintoja tukevin toimenpitein.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Hoidon vaikutusta voidaan odottaa 4 viikon kuluessa.

Kolmannen vaiheen tutkimusohjelmassa ensisijaisena päätemuuttujana oli inkontinenssikertojen väheneminen viikkoa kohti ja toissijaisena päätemuuttujana virtsaamiskertojen väheneminen 24:ää tuntia kohti sekä virtsaamiskertaa kohti keskimäärin eritetyn virtsamäärän lisääntyminen. Nämä parametrit on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

	Tolterodiinidepotkapseli 4 mg kerran vuorokaudessa (n=507)	Lumelääke (n=508)	Hoitoero vs. lume: 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
Keskimääräinen eritetty virtsamäärä /virtsaamiskerta (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14; 26)	< 0,001

*) 97,5 %:n luottamusväli Bonferronikorjauksen mukaan

12 hoitoviikon jälkeen 23,8 % (121/507) tolterodiini 4 mg:n depotkapseli -ryhmän potilaista ja 15,7 % (80/508) lumelääkeryhmän potilaista ilmoitti, ettei heillä ole subjektiivisesti arvioituna virtsarakko-ongelmia lainkaan tai vain erittäin vähän.

Tolterodiinin vaikutusta on arvioitu potilailla, jotka jaettiin urodynaamisen arvioinnin perusteella lähtötilanteessa joko urodynaamisesti positiiviseen (motorinen virtsaamispakko) tai negatiiviseen (sensorinen virtsaamispakko) ryhmään. Molempien ryhmien potilaat satunnaistettiin saamaan joko tolterodiinia tai lumelääkettä. Tutkimuksesta ei saatu vakuuttavaa näyttöä siitä, että tolterodiinilla olisi lumelääkkeeseen verrattuna vaikutusta potilaisiin, joilla on sensorinen virtsaamispakko.

Tolterodiinin kliinisiä vaikutuksia QT-väliin on selvitetty erilaisissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliiniset tutkimustiedot perustuvat yli 600 hoidetun potilaan EKG-tuloksiin. Osa potilaista oli vanhuksia ja osalla oli entuudestaan jokin sydän- ja verisuonisairaus. QT-välin muutokset eivät olleet merkittävästi erilaisia lumelääke- ja hoitoryhmien välillä

Tolterodiinin vaikutusta QT-välin pidentymiseen tutkittiin lisää 48:lla iältään 18 - 55-vuotiaalla terveellä vapaaehtoisella miehellä ja naisella. Tutkimushenkilöille annettiin välittömästi vapautuvaa tolterodiinia 2 mg ja 4 mg kahdesti vuorokaudessa. Tolterodiinin huippupitoisuuden saavuttamishetkellä (1 h) mitattujen tulosten (Friderica-korjaus) mukaan 2 mg x 2/vrk tolterodiinia pidensi QT-väliä keskimäärin 5,0 ms ja 4 mg x 2/vrk tolterodiinia pidensi sitä keskimäärin 11,8 ms. Tutkimuksessa käytettiin aktiivisena vertailuaineena 400 mg:n moksifloksasiiniannosta, jolla QT-väli piteni keskimäärin 19,3 ms. Farmakokineettisen/farmakodynaamisen mallin perusteella arvioitiin, että QTc-välin pidentyminen 2 mg x 2/vrk tolterodiinia saaneilla hitailla metaboliijilla (joilta puuttuu CYP 2D6) oli vastaava kuin 4 mg x 2/vrk tolterodiinia saaneilla nopeilla metaboliijilla. Kummassakin tolterodiiniannosryhmässä yhdenkään tutkimushenkilön (metabolointiprofiilista riippumatta) absoluuttinen QTcF ei ylittänyt 500 ms:ia eikä muutos lisääntynyt lähtötilanteesta 60 ms:ia. Näitä lukemia pidetään kynnsarvoina, joiden ylittäminen johtaa erityistoiimiin. Annostus 4 mg x 2/vrk vastaa enimmäisaltistusta (C_{max}), joka on kolminkertainen verrattuna altistukseen, joka saavutetaan Tolterodin SR -depotkapseleiden suurimmalla hoitoannoksella.

Pediatriset potilaat

Tehoa lapsilla ei ole osoitettu. Lapsille on tehty tolterodiini-depotkapseleilla kaksi kolmannen vaiheen satunnaistettua ja lumekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta, jotka kestivät 12 viikkoa. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 710 (486 sai tolterodiinia, 224 lumelääkettä) iältään 5 - 10-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli tihentynyttä virtsaamistarvetta ja pakkoinkontinenssia. Lähtötilanteeseen verrattuna inkontinenssijaksojen kokonaislukumäärä viikkoa kohti ei kummassakaan tutkimuksessa eronnut merkittävästi näiden kahden ryhmän välillä (ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokineetiikka

Tälle lääke muodolle spesifiset farmakokineettiset ominaisuudet

Tolterodiini imeytyy depotkapselista elimistöön hitaammin kuin heti vapautuvasta tabletista. Tämän seurauksena enimmäispitoisuudet seerumissa todetaan 4 (2–6) tunnin kuluttua kapseleiden annosta. Kapselissa annetun tolterodiinin näennäinen puoliintumisaika on noin 6 tuntia nopeilla metaboliijilla ja noin 10 tuntia hitailla metaboliijilla (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 metaboliijilla (suurin osa potilaista ja 65 % hitailla metaboliijilla).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Suun kautta annettu tolterodiini metaboloituu laajasti maksassa. Ensisijainen metaboliareitti välittyy polymorfisen CYP 2D6-entsyymin kautta ja johtaa 5-hydroksimetyylimetaboliitin muodostumiseen. Lisämetaboloitumisen seurauksena muodostuu kahta metaboliittia eli 5-karboksyylihappoa ja N-dealkyloitua 5-karboksyylihappoa. Ensin mainitun osuus virtsaan kulkeutuneista metaboliiteista on 51 % ja toiseksi mainitun 29 %. Osalta väestöstä (noin 7 %:lta) puuttuu CYP 2D6 -aktiiviteetti. Näillä yksilöillä (eli hitailla metaboliijilla) tunnistettu metaboliareitti on dealkylaatio CYP 3A4:n kautta N-dealkyloiduksi tolterodiiniksi, joka ei osallistu kliiniseen vaikutukseen. Väestön muuta osaa kutsutaan nopeiksi metaboliijiksi. Heillä tolterodiinin systeeminen puhdistuma on noin 30 l/h. Hitailla metaboliijilla pienentynyt puhdistuma suurentaa tolterodiinin pitoisuuksia seerumissa merkittävästi (noin 7-kertaisiksi), mutta 5-hydroksimetyylimetaboliitin pitoisuudet ovat tuskin havaittavia.

5-hydroksyyli metaboliitti on farmakologisesti aktiivinen ja yhtä potenti kuin tolterodiini. Koska tolterodiinin ja 5-hydroksimetyyli metaboliitin proteiiniinsitoutumisen ominaisuudet ovat erilaiset, altistus (AUC) sitoutumattomalle tolterodiinille on hitailla metaboloijilla samaa luokkaa kuin kokonaisaltistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja ja 5-hydroksimetyyli metaboliitille potilailla, joilla CYP 2D6 -aktiivisuutta ja sama annostusohjelma. Turvallisuus, siedettävyys ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyypistä riippumatta.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus

Farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annostusvälillä.

Erityispotilasryhmät

Heikentynyt maksan toiminta:

Altistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja 5-hydroksimetyyli metaboliitille on noin kaksinkertainen maksakirroosipotilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta:

Keskimääräinen altistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja 5-hydroksimetyyli metaboliitille on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (inuliinipuhdistuma GFR ≤ 30 ml/min) sairastavilla kaksinkertainen. Näillä potilailla muiden metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat suurentuneet huomattavasti (enintään 12-kertaisesti). Näiden metaboliittien lisääntyneen altistuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tietoja lievästä ja keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 4.4.).

Pediatriset potilaat

Altistus vaikuttavalle aineelle mg-annosta kohti on samaa luokkaa aikuisilla ja nuorilla. Keskimääräinen altistus vaikuttavalle aineelle mg-annosta kohti 5 - 10-vuotiailla lapsilla oli noin kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tolterodiinilla ei ole todettu farmakologisissa toksisuus-, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja turvallisuustutkimuksissa muita kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia kuin ne, jotka liittyvät sen farmakologiseen vaikutukseen.

Lisääntymistutkimuksia on tehty hiirillä ja kaniineilla.

Hiirillä tolterodiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintoihin. Tolterodiini aiheutti alkiodien 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

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Polyvinyyliasetaatti
Povidoni
Piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti
Dokusaattinatrium
Magnesiumstearaatti (E470b)
Hydroksiopropyylimetyyliselluloosa

Kapselin koostumus:

Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate

Päällyste:

Etyyliselluloosa
Trietyylisitraatti
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri
1,2-propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

HDPE-tablettipurkki: Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen on 200 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

4,0 mg:n kapseleiden läpipainopakkausten pakkauskoot:

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

4,0 mg:n tablettipurkkien pakkauskoot:

Tablettipurkit, joissa 30, 100 tai 200 kovaa depotkapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76–78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

4 mg: 29837

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.10.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2020