

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Detrusitol 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Detrusitol 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg tai 2 mg tolterodiinitartraattia, mikä vastaa 0,68 mg ja 1,37 mg tolterodiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

1 mg: Valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti. Tablettiin on painettu kirjainmerkintä TO, jonka ylä- ja alapuolella on kaari.

2 mg: Valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti. Tablettiin on painettu kirjainmerkintä DT, jonka ylä- ja alapuolella on kaari.

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 2 mg 2 kertaa vuorokaudessa. Potilaille, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta ($GFR \leq 30$ ml/min), suositusannos on 1 mg 2 kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla esiintyy hankalia haittavaikutuksia, annos voidaan pienentää 2 mg:sta 1 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa.

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)
- 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. kohta 4.2)
- 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 virtsaamispakoon ja tihentyneeseen virtsaamistarpeeseen pitää sulkea pois ennen hoitoa.

Tietoa apuaineista

Detrusitol 1 mg ja 2 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista systeemistä lääkitystä potenteilla CYP 3A4 -estäjillä, kuten makrolidiantibiooteilla (esim. 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 antimuskariniinisia 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 Detrusitolin 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 Detrusitolista on saatu kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeen. Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 35 %:lla Detrusitol-tableteilla hoidetuista potilaista ja 10 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Myös päänsärkyä ilmoitettiin hyvin yleisesti; sitä ilmeni 10,1 %:lla Detrusitol-tableteilla hoidetuista potilaista ja 7,4 %: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		Keuhkoputkitulehdus		
Immuuni-järjestelmä			Määrittelemätön yliherkkyys	Anafylaksia muistuttavat reaktiot
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus	Sekavuus, aistiharhat, desorientaatio

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hermosto	Päänsäryt	Huimaus, uneliaisuus, tuntoharhat	Muistin heikkeneminen	
Silmät		Silmien kuivuminen, näköhäiriöt, mukaan lukien silmän mukautumishäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		
Sydän		Sydämentykytys	Takykardia, sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt	
Verisuonisto				Ihon punoitus
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Ruoansulatushäiriöt, ummetus, vatsakipu, ilmavaivat, oksentelu, ripuli	Gastroesofageaalinen refluksi	
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihon kuivuminen		Angioedeema
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria, virtsaumpi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsytys, rintakipu, perifeerinen edeema		
Tutkimukset		Painonnousu		

Dementiaoireiden (esim. sekavuuden, desorientaation, harhaluulojen) 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suurin vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettu tolterodiini L-tartraatti -annos on 12,8 mg:n kerta-annos. Vaikeimmat havaitut haittavaikutukset olivat akkommodaatiohäiriöt ja virtsaamisvaikeudet.

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

- vaikeat keskushermostoon kohdistuvat antikolinergiset vaikutukset (esimerkiksi aistiharhat, voimakas kiihottuneisuus): fysostigmiini
- kouristukset tai huomattava kiihottuneisuus: bentsodiatsepiini
- hengitysvajaus: hengityksen avustaminen
- takykardia: beetasalpaaja
- virtsaampi: 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 antagonistisi. Se vaikuttaa *in vivo* selektiivisemmin virtsarakkoon kuin sylkirauhasiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Yhdellä tolterodiinin metaboliitilla (5-hydroksimetyyli johdos) on samantyyppinen 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.

Hoidon teho Detrusitol 2 mg 2 kertaa vuorokaudessa -annostuksella 4 ja 12 viikon jälkeen lumelääkkeeseen verrattuna (kootut tiedot). Absoluuttinen ja prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden.

Muuttuja	4 viikon tutkimukset			12 viikon tutkimukset		
	Detrusitol 2 mg 2 x vrk	Lumelääke	Tilastollinen merkitsevyys vs. lumelääke	Detrusitol 2 mg 2 x vrk	Lumelääke	Tilastoll. merkitse- vyys vs. lumelääke
Virtsaamiskertoja/ 24 tuntia	-1,6 (-14 %) n = 392	-0,9 (-8 %) n = 189	*	-2,3 (-20 %) n = 354	-1,4 (-12 %) n = 176	**
Inkontinenssi- kertoja/24 tuntia	-1,3 (-38 %) n = 288	-1 (-26 %) n = 151	e.m.	-1,6 (-47 %) n = 299	-1,1 (-32 %) n = 145	*
Keskimäärin eritetty virtsa-	+25 (+17 %)	+12 (+8 %)	***	+35 (+22 %)	+10 (+6 %)	***

määrä/virtsaamis- kerta (ml)	n = 385	n = 185		n = 354	n = 176	
Potilaita, joilla ei esiintynyt tai esiintyi vain vähäisiä virtsarakon vaivoja hoidon jälkeen (%)	16 % n = 394	7 % n = 190	**	19 % n = 356	15 % n = 177	e.m.

e.m.= ei merkitsevä, *= $p \leq 0,05$, **= $p \leq 0,01$, ***=
 $p \leq 0,001$

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 merkitsevästi erilaisia lumelääke- ja hoitoryhmien välillä.

Tolterodiinin vaikutusta QT-välin pidentymiseen tutkittiin lisää 48:lla iältään 18–55-vuotiaalla terveellä vapaaehtoisella miehellä ja naisella. Tutkimushenkilöille annettiin välittömästi vapautuvaa tolterodiinia 2 mg ja 4 mg kahdesti vuorokaudessa. Tolterodiinin huippupitoisuuden saavuttamishetkellä (1 h) mitattujen tulosten (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 kynnyсарvoina, 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 lääkevalmisteelle spesifiset farmakokineettiset ominaisuudet

Tolterodiini imeytyy nopeasti. Sekä tolterodiinin että 5-hydroksimetyylimetaboliitin enimmäispitoisuudet seerumissa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua annosta. Tablettina annetun tolterodiinin puoliintumisaika on 2–3 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin 10 tuntia hitailla metaboloijilla (CYP 2D6:n vajuus). Vakiintunut pitoisuus saavutetaan 2 vuorokauden kuluessa tablettien annosta.

Ruoka ei vaikuta nopeiden metaboloijien altistukseen sitoutumattomalle tolterodiinille ja aktiiviselle 5-hydroksimetyylimetaboliitille, vaikka tolterodiinin pitoisuudet suurenevtkin, kun se otetaan ruoan kanssa. Myöskään hitailla metaboloijilla ei odotettavasti ilmene kliinisesti merkittäviä muutoksia.

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 vajaus).

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Suun kautta annettu tolterodiini metaboloituu laajalti maksassa. Ensisijainen metaboliareitti välittyy polymorfisen CYP 2D6 -entsyymin kautta ja johtaa 5-hydroksimetyylimetaboliitin muodostumiseen. Lisämetaboloitumisen seurauksena muodostuu kahta metaboliittia eli 5-karboksylihappoa ja N-dealkyloitua 5-karboksylihappoa. 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 merkitsevästi (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 [¹⁴C]-tolterodiiniannoksesta noin 77 % kulkeutuu virtsaan ja 17 % ulosteeseen. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena ja noin 4 % 5-hydroksimetyylimetaboliittina. Karboksyloituneen metaboliitin 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 lievistä ja keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Altistus vaikuttavalle aineelle mg-annosta kohti on samaa luokkaa aikuisilla ja nuorilla.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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 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

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi B)
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, vedetön, kolloidinen

Tabletin päällyste

Päällysterakeiden koostumus:
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Steariinihappo
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoost

Tabletit on pakattu joko PVC/PVDC-muovista ja alumiinifoliosta valmistettuun läpipainopakkaukseen, jossa on kuumasaumattu PVDC-päällyste, tai HDPE-purkkiin, jossa on LDPE-suljin tai lapsiturvallinen ”paina ja käännä” PP-suljin.

Pakkauskoot

Läpipainopakkaus: 2 x 10, 3 x 10, 5 x 10 ja 10 x 10 tablettia, 1 x 14, 2 x 14 ja 4 x 14 tablettia, 280 ja 560 tablettia.

Muovipurkki: 60 ja 500 tablettia.

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

1 mg: 13101

2 mg: 13102

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.1.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Detrusitol 1 mg filmdragerade tabletter

Detrusitol 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller tolterodintartrat 1 mg respektive 2 mg motsvarande tolterodin 0,68 mg respektive 1,37 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

De filmdragerade tabletterna är vita, runda och bikonvexa.

1 mg: tablett är präglad med bågar ovanför och under bokstäverna TO.

2 mg: tablett är präglad med bågar ovanför och under bokstäverna DT.

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 2 mg två gånger dagligen förutom hos patienter med försämrad leverfunktion eller kraftigt försämrad njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) för vilka den rekommenderade dosen är 1 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4). Doseringen kan reduceras från 2 mg till 1 mg två gånger dagligen vid besvärande biverkningar.

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

- Känd överkänslighet mot tolterodin eller något hjälpämne (se avsnitt 6)
- 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)
- Leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- Autonom neuropati
- Hiatus hernia
- Risk för minskad 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 hjälpämnen

Detrusitol 1 mg och 2 mg filmdragerade tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill ”natriumfritt”.

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 på grund av ökade serumkoncentrationer 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 receptagonister.

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-hydroxymetyl tolterodin, är ekvipotenta.

Interaktionsstudier har inte påvisat några interaktioner med warfarin eller kombinerade p-piller (etinylestradiol/levonorgestrel).

En klinisk studie tyder på att tolterodin inte hämmar enzymen 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. Följaktligen rekommenderas inte användning av Detrusitol under graviditet.

Amning

Uppgifter saknas om huruvida tolterodin passerar över i modersmjölk. Tolterodin bör undvikas under 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 i kliniska prövningar och efter godkännandet. Den vanligast rapporterade biverkan var muntorrhet som förekom hos 35% av de patienter som behandlats med Detrusitol och hos 10% av de patienter som fått placebo. Huvudvärk rapporterades också mycket ofta och förekom hos 10,1% av de patienter som behandlats med Detrusitol och hos 7,4% 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		Bronkit		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	Anafylaktoida reaktioner

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)
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, somnolens, parestesier	Minnesnedsättning	
Ögon		Reducerat tårflöde, onormalt seende (inkl. ackommodationsstörningar)		
Öron och balansorgan		Yrsel		
Hjärtsjukdomar		Palpitationer	Takykardi, hjärtsvikt, arytmier	
Blodkärl				Hudrodnad
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning, magsmärtor, flatulens, kräkningar, diarré	Gastroesofagal reflux	
Hud och subkutan vävnad		Torr hud		Angioödem
Njurar och urinvägar		Dysuri, urinretention		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Trötthet, bröstsmärtor, perifert ödem		
Undersökningar		Viktökning		

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

4.9 Överdoser

Den högsta dos tolererodintartrat som getts till frivilliga försökspersoner är 12,8 mg som en engångsdos, 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 antimuskariska effekter (t.ex. hallucinationer, svår excitation) dominerar.
- Vid uttalad excitation och kramper kan bensodiazepiner ges
- Vid andningsinsufficiens ges konstgjord andning
- Takykardi kan behandlas med beta-blockerare
- Urinretention: behandla med kateterisering
- Vid besvärande pupildilatation ska patienten placeras i ett mörkt rum och/eller behandling med pilokarpin ögondroppar övervägas

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 gängse 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 muskarinreceptorantagonist 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.

Effekt av behandling med Detrusitol 2 mg två gånger dagligen efter 4 respektive 12 veckors studier jämfört med placebo (poolade data). Absolut förändring och procentuell förändring relativt utgångsvärdet.

Variabel	4 veckors studier			12 veckors studier		
	Detrusitol 2 mg 2 gånger dagligen	Placebo	Statistisk signifikans jämfört med placebo	Detrusitol 2 mg 2 gånger dagligen	Placebo	Statistisk signifikans jämfört med placebo
Antal miktions	-1,6	-0,9	*	-2,3	-1,4	**

per 24 timmar	(-14%) n=392	(-8%) n=189		(-20%) n=354	(-12%) n=176	
Antal inkontinens episoder per 24 timmar	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Medelvolym per miktion (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Andel patienter med inga eller minimala besvär efter behandling (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.= ej signifikant; *= $p \leq 0,05$; **= $p \leq 0,01$; ***= $p \leq 0,001$

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 QTc-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 QTcF 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 uppgifter

Farmakokinetiska karaktäristika specifika för denna beredning

Tolterodin absorberas snabbt. Både tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten når maximala serumkoncentrationer 1–3 timmar efter dosering. Halveringstiden för tolterodin efter tablettintag är 2–3 timmar hos snabba metaboliserare och omkring 10 timmar hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6). Steady state-koncentrationer uppnås inom 2 dagar.

Föda påverkar inte exponeringen av obundet tolterodin och den aktiva 5-hydroxymetyl-metaboliten hos snabba metaboliserare trots att tolterodinnivåerna ökar vid samtidigt födointag. Kliniskt relevanta förändringar förväntas inte heller hos långsamma metaboliserare.

Absorption

Efter peroral administrering genomgår tolterodin CYP2D6-katalyserad första passage metabolism i levern vilket resulterar i bildandet av 5-hydroxymetyl-derivatet, en farmakologiskt ekvipotent huvudmetabolit. Tolterodins absoluta biotillgänglighet är 17% hos snabba metaboliserare (majoriteten av patienterna) och 65% hos långsamma metaboliserare vilka saknar CYP2D6.

Distribution

Tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten binds huvudsakligen till orosomukoid. De obundna fraktionerna är 3,7% respektive 36%. Tolterodins distributionsvolym är 113 liter.

Eliminering

Tolterodin genomgår omfattande metabolisering i levern efter oral dosering. Tolterodin metaboliseras huvudsakligen av det genetiskt polymorfa enzymet CYP2D6 varvid 5-hydroxymetaboliten bildas. Vidare metabolism leder till bildandet av metaboliterna 5-karboxylsyra och N-dealkylerad 5-karboxylsyra, vilka utgör 51% respektive 29% av utsöndringen i urin. En mindre del (omkring 7%) av befolkningen saknar CYP2D6-aktivitet. Den identifierade metabolismvägen för dessa individer (långsamma metaboliserare) är dealkylering via CYP3A4 till N-dealkylerad tolterodin, vilket inte bidrar till den kliniska effekten. Återstoden av befolkningen är snabba metaboliserare. Systemisk clearance av tolterodin hos snabba metaboliserare är 30 liter/timme. Hos långsamma metaboliserare leder reducerad clearance till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin (omkring 7 gånger så höga) och försumbara koncentrationer av 5-hydroxymetylm metaboliten kan observeras.

5-hydroxymetylm metaboliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Beroende på skillnaderna i proteinbindningsegenskaper för tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten, liknar exponeringen (AUC) av obundet tolterodin hos långsamma metaboliserare den kombinerade exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten hos patienter med CYP2D6-aktivitet, som fått samma dosering. Säkerheten, tolerabiliteten och behandlingseffekten liknar varandra, oberoende av fenotyp.

Utsöndringen av radioaktivitet efter administration 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-hydroxymetylm metaboliten. Den karboxylerade metaboliten och den motsvarande dealkylerade metaboliten utgör omkring 51% resp. 29% av utsöndringen i urin.

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Nedsatt leverfunktion

Omkring 2 gånger högre exponering av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten erhålles hos patienter med levercirrhos (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Den genomsnittliga exponeringen av obundet tolterodin och dess 5-hydroxymetylm metabolit är fördubblad hos patienter med allvarlig njurskada (inulin clearance GFR ≤ 30 ml/min). Plasmanivåer av andra metaboliter var märkbart (upp till 12 gånger) ökade hos dessa patienter. Den kliniska betydelsen av den ökade exponeringen av dessa metaboliter är okänd. Det finns inga data från patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning (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, karcinogenicitet 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 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

Kärna

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfatdihydrat
Natriumstärkelseglykollat (typ B)
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering

Granulatöverdrag bestående av
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Stearinsyra
Titandioxid E171

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna förpackas antingen i tryckförpackning av PVC/PVDC och aluminiumfolie med värmeförseglat överdrag av PVDC eller i HDPE-plastburkar med plastlock av LDPE eller barnsäkert PP- lock med ”tryck och vrid”-försegling.

Förpackningsstorlekar

Detrusitol tabletter finns i tryckförpackningar à 2x10, 3x10, 5x10 och 10x10 tabletter, 1x14, 2x14 och 4x14 tabletter, 280 och 560 tabletter och i burkar à 60 och 500 tabletter.

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

1 mg: 13101

2 mg: 13102

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.1.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 23.3.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.12.2020