

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolterodine Sandoz 4 mg kovat depotkapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova depotkapseli sisältää 4 mg tolterodiinitartraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 4 mg kova depotkapseli sisältää jopa 65,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova depotkapseli

Läpinäkymättömiä vaaleansinisiä – läpinäkymättömiä vaaleansinisiä kovia liivatekapseleita, joissa on neljä valkoista, pyöreää, kaksoiskuperaa tablettia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien vanhukset):

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, annos voidaan pienentää 4 mg:sta 2 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Kovat depotkapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen. Ne on nieltävä kokonaisena.

Hoidon vaikutus olisi arvioitava uudelleen 2–3 kuukauden jälkeen (ks. kohta 5.1).

Pediatriiset potilaat:

Tolterodine Sandozin tehoa lapsille ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1), joten Tolterodine Sandozia ei suositella lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Tolterodiinia ei saa antaa potilaille, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- virtsaumppi
- 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 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 vähenemisriski.

Välittömästi vapautuvan tolterodiinitabletin anto suun kautta toistuvina vuorokausiannoksina on osoittanut, että kokonaisvuorokausiannokset 4 mg (terapeuttinen annos) ja 8 mg (supraterapeuttinen annos) pidentävät QTc-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
- elektrolyyttihäiriöitä, 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, Yhteisvaikutukset).

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

Tolterodine Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista systeemistä lääkitystä potenteilla CYP 3A4 -estäjillä, kuten makrolidiantibiooteilla (esim. erytromysiinillä ja klaritromysiinillä), sienilääkkeillä (esim. ketokonatsolilla ja itrakonatsolilla) tai proteaasimestäjäillä, 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. Antimuskariniinisia 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 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 Fertilititeetti, 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 olisi vältettävä.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimusten tietoja ei ole saatavana.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 antimuskariniinisia vaikutuksia, kuten suun kuivumista, ruoansulatushäiriöitä ja silmien kuivumista.

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - <1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100 - <1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000 - <1/100$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot		Sinuiitti		
Immuuni-järjestelmä			Määrittelemätön yliherkkyys	Anafylaksia 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		Gastroefageaalinen refluksi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos				Angioedeema, ihon kuivuminen
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Virtsaumpi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, perifeerinen edeema	Rintakipu	

Dementiaoireiden (esim. sekavuuden, desorientaation, harhaluulojen) on ilmoitettu joissakin tapauksissa pahenevan sen jälkeen, kun koliiniesteraasin 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

- vaikeat keskushermostoon kohdistuvat antikolinergiset vaikutukset (esimerkiksi 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 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: Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsatiespasmolyytit

ATC-koodi: G04B D07

Vaikutusmekanismi

Tolterodiini on kilpaileva spesifinen muskariinireseptorien antagonist. 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 merkitsevällä tavalla hoitovaikutukseen (ks. kohta 5.2).

Hoidon vaikutusta voidaan odottaa 4 viikon kuluessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kolmannen vaiheen ohjelmassa ensisijainen päätemuuttuja oli viikoittaisten inkontinenssikertojen määrän väheneminen ja toissijaiset päätemuuttajat vuorokausittaisten virtsaamiskertojen määrän väheneminen ja keskimääräisen virtsaamiskertakohtaisen eritetyn virtsan määrän kasvaminen. Nämä arvot on esitetty seuraavassa taulukossa.

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

	tolterodiini SR 4 mg kerran päivässä (n=507)	Lumelääke (n=508)	Hoidon ero 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 Bonferronin mukaan

Yhteensä 12 viikon hoidon jälkeen 23,8 % (121/507) tolterodiini 4 mg depotkapseli-ryhmästä ja 15,7 % (80/508) lumelääkeryhmästä ilmoitti, että heillä ei subjektiivisesti arvioituna ollut virtsarakko-ongelmia tai että niitä oli 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 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 QTc-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 QTcF ei ylittänyt 500 ms:ia eikä muutos lisääntynyt

lähtötilanteesta 60 ms:ia. Näitä lukemia pidetään kynnsarvoina, joiden ylittäminen johtaa erityistoimiin. Annostus 4 mg x 2/vrk vastaa enimmäisaltistusta (C_{max}), joka on kolminkertainen verrattuna altistukseen, joka saavutetaan tolterodiini 4 mg 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 tihtentyntä virtsaamistarvetta ja pakkoinkontinenssia. Lähtötilanteeseen verrattuna inkontinenssijaksojen kokonaislukumäärä viikkoa kohti ei kummassakaan tutkimuksessa eronnut merkittävästi näiden kahden ryhmän välillä. (Ks. kohta 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Tälle lääke muodolle spesifiset farmakokineettiset ominaisuudet

Tolterodiini imeytyy kovista depotkapseleista hitaammin kuin tavallisista tableteista. Sen vuoksi enimmäispitoisuudet seerumissa saavutetaan 4 (2–6) tunnin kuluttua kapselien annosta. Kapselina annetun tolterodiinin puoliintumisaika on noin 6 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin 10 tuntia hitailla metaboloijilla (CYP 2D6:n vajuus). Vakiintunut pitoisuus saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa tablettien annosta.

Ruoka ei vaikuta kapselien biologiseen hyötyosuuteen.

Imeytyminen

Suun kautta annettu tolterodiini läpikäy CYP 2D6:n katalysoiman ensikierron metabolian maksassa, minkä tuloksena muodostuu 5-hydroksimetyyli johdos. Se on tolterodiinin farmakologisesti yhtä potentti päämetaboliitti.

Tolterodiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 17 % nopeilla metaboloijilla (suurin osa potilaista) ja 65 % hitailla metaboloijilla (CYP 2D6-entsyymin vajuus).

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Suun kautta annettu tolterodiini metaboloituu laajalti maksassa. Ensisijainen metaboliareitti välittyy polymorfisen CYP 2D6 -entsyymin kautta ja johtaa 5-hydroksimetyylimetaboliitin muodostumiseen. Lisämetaboloitumisen seurauksena muodostuu kahta metaboliittia eli 5-karboksyylihappoa ja N-dealkyloitua 5-karboksyylihappoa. Ensin mainitun osuus virtsaan kulkeutuneista metaboliiteista on 51 % ja toiseksi mainitun 29 %. Osalta väestöstä (noin 7 %:lta) puuttuu CYP 2D6 -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 proteiiniinsitoutumisen ominaisuudet ovat erilaiset, altistus (AUC) sitoutumattomalle tolterodiinille on hitailla metaboloijilla samaa luokkaa kuin kokonaisaltistus sitoutumattomalle tolterodiinille ja 5-hydroksimetyylimetaboliitille potilailla, joilla on CYP 2D6 -aktiivisuutta ja sama annostusohjelma. Turvallisuus, siedettävyys ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyypistä riippumatta.

Radioaktiivisesti merkitystä [^{14}C]-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.

Erityispotilasryhmät

Heikentynyt maksan toiminta:

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

Heikentynyt munuaisten toiminta:

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lisääntymistutkimuksia on tehty hiirillä ja kaniineilla.

Hiirillä tolterodiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintoihin. Tolterodiini aiheutti alkioiden kuolemia ja epämuodostumia, kun altistus plasmassa (C_{max} tai AUC) oli 20 tai 7 kertaa suurempi kuin 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
Selluloosa, mikrokiteinen
Polyvinyyliasetaatti
Povidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumlauryylisulfaatti
Dokusaattinatrium
Magnesiumstearaatti (E470b)

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa
Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate
Etyyliselluloosa
Trietyylisitraatti
Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri
1,2-propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika:

24 kuukautta.

Kesto aika avaamisen jälkeen:
HDPE-purkki: 200 päivää

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyytit ja pakkaus koot

Kovat depotkapselit on pakattu Alu/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksiin tai pakattu HDPE-purkkiin, jossa turvasuljin, ja laitettu pahvikoteloon.

Pakkaus koot:

Läpipainopakkaus: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 280 ja 320 kovaa depotkapselia.
Purkki: 30, 60, 100 ja 200 kovaa depotkapselia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

4 mg: 29323

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.05.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.01.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolterodine Sandoz 4 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård depotkapsel innehåller 4 mg tolterodintartrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård depotkapsel innehåller upp till 65,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård depotkapsel

Ogenomskinligt ljusblåa – ogenomskinligt ljusblåa, hårda gelatinkapslar som innehåller fyra vita, runda, bikonvexa tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tolterodine Sandoz är indicerat för symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad miktionsfrekvens och ökade trängningar, som kan uppträda hos patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre):

Rekommenderad dos är 4 mg en gång dagligen, förutom till patienter med nedsatt 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) Dosen kan reduceras från 4 mg till 2 mg en gång dagligen vid besvärande biverkningar.

Depotkapslarna, hårda, kan tas med eller utan mat och måste sväljas hela.

Behandlingseffekten bör utvärderas igen efter 2–3 månader (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Effekt av Tolterodine Sandoz hos barn har inte kunnat påvisas (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte Tolterodine Sandoz till barn.

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat hos patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- urinretention
- okontrollerat trångvinkelglaukom
- myastenia gravis

- svår ulcerös kolit
- toxisk megakolon.

4.4 Varningar och försiktighet

Tolterodin ska användas med försiktighet till patienter med:

- kraftigt försvårad tömning av blåsan med risk för urinretention
- obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen, t.ex. pylorusstenos
- nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- autonom neuropati
- hiatusbräck
- risk för minskad gastrointestinal motilitet.

Multipla, orala dagliga doser av 4 mg (terapeutisk dos) och 8 mg (supraterapeutisk dos) tolterodin med omedelbar frisättning har visats förlänga QT_c-intervallet (se avsnitt 5.1). Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar och beror på patientens individuella riskfaktorer och känslighet.

Tolterodin bör användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, t.ex.:

- medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- elektrolytrubbning såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi
- bradykardi
- tidigare kända hjärtsjukdomar (t.ex. kardiomyopati, myokardischemi, arytm, kongestiv hjärtsvikt)
- samtidig administrering av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet, t.ex. antiarytmika av klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid) och klass III (t.ex. amiodaron, sotalol).

Detta gäller särskilt vid behandling med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 5.1).

Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5, Interaktioner).

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

Tolterodine Sandoz innehåller laktos och natrium

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård depotkapsel, d.v.s. 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 itraconazol) samt proteashämmare rekommenderas inte på grund av ökade serumkoncentrationer av tolterodin hos långsamma CYP2D6-metaboliserare med (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 mer uttalade biverkningar. Omvänt kan tolterodins terapeutiska effekt reduceras genom samtidig administrering av muskarina kolinerga receptoragonister. Minskade tarmrörelser orsakade av antimuskarina läkemedel kan påverka absorptionen av andra läkemedel.

Effekten av motilitetsstimulerande medel som metoklopramid och cisaprid kan försämrans av tolterodin.

Samtidig behandling med fluoxetin (en potent CYP2D6-hämmare) resulterar inte i en kliniskt signifikant interaktion då tolterodin och dess CYP2D6-beroende metabolit, 5-hydroxymetyltolterodin, är ekvipotenta.

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

En klinisk studie tyder på att tolterodin inte hämmar enzymerna CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 eller 1A2. En ökning av plasmanivån av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer förväntas därför inte vid samtidig behandling med tolterodin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tolterodin saknas. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Tolterodin rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

Det finns inga data om huruvida tolterodin utsöndras i bröstmjolk. Tolterodin bör därför undvikas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data från fertilitetsstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom detta läkemedel kan orsaka ackommodationsstörningar och påverka reaktionsförmågan kan körförmågan och förmågan att använda maskiner påverkas negativt.

4.8 Biverkningar

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

Biverkningarna nedan delas in efter organsystemklass och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Sinusit		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner utan närmare specifikation	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering

Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, dåsighet, huvudvärk	Parestesi, minnesnedsättning	
Ögon		Torra ögon, synstörningar (inklusive onormal ackommodation)		
Öron och balansorgan			Svindel	
Hjärtat			Palpitationer, hjärtsvikt, arytm	Takykardi
Blodkärl				Hudrodnad
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning, buksmärta, flatulens, diarré		Gastroesofageal reflux, kräkningar
Hud och subkutan vävnad				Angiödem, torr hud
Njurar och urinvägar		Dysuri	Urininretention	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, perifert ödem	Bröstsmärtor	

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 pediatrika randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda fas III-studier som genomfördes under 12 veckor, och där totalt 710 pediatrika patienter rekryterades, var andelen patienter med urinvägsinfektioner, diarré och avvikande beteende högre hos patienter som behandlades med tolterodin än hos patienter som behandlades med placebo (urinvägsinfektion: tolterodin 6,8 %, placebo 3,6 %, diarré: tolterodin 3,3 %, placebo 0,9 %, avvikande beteende: tolterodin 1,6 %, placebo 0,4 %) (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den högsta dos tolerodintartrat som getts till frivilliga försökspersoner är 12,8 mg som en engångsdos av beredningen med omedelbar frisättning. De allvarligaste biverkningarna var ackommodationsstörningar och urineringssvårigheter.

Vid eventuell överdosering av tolterodin ska patienten behandlas med ventrikeltömning och ges aktivt kol. Behandla symtom enligt följande:

- allvarliga centrala antikolinerga effekter (hallucinationer, svår excitation): behandla med fysostigmin
- kramper eller uttalad excitation: behandla med bensodiazepiner
- andningsinsufficiens: ge konstgjord andning
- takykardi: behandla med betablockerare
- urinretention: behandla med kateterisering
- mydriasis: behandla med pilokarpin ögondroppar och/eller placera patienten i ett mörkt rum

En förlängning av 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) intagen under 4 dagar. Vid överdosering av tolterodin ska gängse övervakning och åtgärder för hantering av QT-förlängning vidtagas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urin- och könsorgan samt könshormoner

Farmakoterapeutisk undergrupp: Urologiska spasmolytika

ATC-kod: G04B D07

Verkningsmekanism

Tolterodin är en kompetitiv, specifik muskarinreceptorantagonist med selektivitet för urinblåsan framför spottkörtlar in vivo. En av tolterodins metaboliter (5-hydroximetylderivat) har en farmakologisk profil som liknar modersubstansens. Hos snabba metaboliserare bidrar denna metabolit signifikant till tolterodins terapeutiska effekt (se avsnitt 5.2).

Effekt av behandling kan förväntas inom fyra veckor.

Klinisk effekt och säkerhet

I fas III-programmet var det primära effektmåttet reduktion av inkontinenta episoder per vecka och sekundära effektmått var reduktion av antalet miktionser per 24 timmar och ökning av genomsnittlig volym per urineringstillfälle. Dessa parametrar presenteras i följande tabell.

Effekt av behandling med tolterodin 4 mg en gång dagligen efter 12 veckor, jämfört med placebo. Absolut förändring och procentuell förändring i förhållande till utgångsvärdet. Behandlingsskillnad mellan tolterodin och placebo: Genomsnittlig förändring beräknad med minstakvadratmetoden med 95 % konfidensintervall.

	tolterodin SR 4 mg en gång dagligen (n=507)	Placebo (n=508)	Behandlingsskillnad jämfört med placebo: Genomsnittlig förändring och 95 % KI	Statistisk signifikans jämfört med placebo (p-värde)
--	--	----------------------------	--	---

Antal inkontinenta episoder per vecka	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Antal miktationer per 24 timmar	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Genomsnittlig volym per miktation (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97,5 % konfidensintervall enligt Bonferronis metod

Efter 12 veckors behandling uppgav 23,8 % (121/507) i tolterodin 4 mg depotkapsel-gruppen och 15,7 % (80/508) i placebogruppen att de subjektivt sett inte hade några eller minimala problem med blåsan.

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 till 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 tolterodinkoncentration (1 timme) visade en genomsnittlig förlängning 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) som användes som aktiv, intern kontroll. En farmakokinetisk/farmakodynamisk modell beräknade att förlängningarna av QTc-intervallet hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6) som behandlats med tolterodin 2 mg två gånger dagligen är jämförbara med de som observerats hos snabba metaboliserare som behandlats med 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. 4 mg-dosen två gånger dagligen motsvarar en maximal exponering (C_{max}) som är tre gånger den exponering som uppnås med den högsta terapeutiska dosen tolterodin 4 mg depotkapslar.

Pediatrik population

Effekt har inte kunnat påvisas i en pediatrik population. Två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda 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 ökad urintömningsfrekvens och trängningsinkontinens ingick i studierna. Ingen signifikant skillnad, med avseende på förändringar från utgångsvärdet i antalet inkontinenta episoder per vecka, kunde observeras mellan de två grupperna i någon av studierna (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska egenskaper specifika för denna beredning

Tolterodin depotkapslar, hårda, ger en långsammare absorption av tolterodin än tablettorna med omedelbar frisättning. Därför observeras maximala serumkoncentrationer 4 (2–6) timmar efter att kapslarna administrerats. Halveringstiden för kapseln är ca 6 timmar hos extensiva och ca 10 timmar hos långsamma metaboliserare (som saknar CYP2D6). Steady state-koncentrationer uppnås inom 4 dagar efter att kapslarna administrerats.

Mat påverkar inte kapslarnas biotillgänglighet.

Absorption

Efter peroral administrering genomgår tolterodin CYP2D6-katalyserad första-passage-metabolism i levern vilket resulterar i bildandet av 5-hydroxymetylderivatet, en farmakologiskt ekvipotent huvudmetabolit. Tolterodins absoluta biotillgänglighet är 17 % hos snabba metaboliserare (majoriteten av patienterna) och 65 % hos långsamma metaboliserare (som 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 metaboliseringsvägen för dessa individer (långsamma metaboliserare) är dealkylering via CYP3A4 till N-dealkylerat 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 feces. 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.

Specifika patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion:

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

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Den genomsnittliga exponeringen för obundet tolterodin och dess 5-hydroxymetylm metabolit är fördubblad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inulinclearance GFR \leq 30 ml/min). Plasmanivåer av andra metaboliter var märkbart (upp till 12 gånger) ökade hos dessa patienter. Den kliniska betydelsen av den ökade exponeringen för 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 dubbelt så hög hos barn mellan 5 och 10 år jämfört med hos vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och säkerhetsfarmakologi visade inte några kliniskt relevanta effekter förutom de som förknippades med tolterodins farmakologiska effekt.

Reproduktionsstudier har genomförts på mus och kanin.

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 'ether-a-go-go'-relaterade genkanaler (hERG, 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

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Polyvinylacetat
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriumlaurylsulfat
Dokusatnatrium
Magnesiumstearat (E470b)
Hydroxypropylmetylcellulosa
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)
Gelatin
Etylcellulosa
Trietylcitrat
Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer
1,2-propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

Hållbarhet efter första öppnandet:
HDPE-burk: 200 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De hårda depotkapslarna är packade i Alu/PVC/PE/PVDC-blister eller packade i HDPE-burkar med barnskyddande förslutning och insatta i kartong.

Förpackningsstorlekar:

Blistarförpackning: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 280 och 320 hårda depotkapslar.

Burk: 30, 60, 100 och 200 hårda depotkapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 29323

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 21.05.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.01.2021