

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolterodin Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tolterodin Viatris 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

1 mg: Valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti (6 mm). Tablettiin on painettu kirjainmerkintä TO, jonka ylä- ja alapuolella on kaari.

2 mg: Valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti (6 mm). 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 on arvioitava uudelleen 2–3 kuukauden hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Tolterodin Viatris -valmisteen tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1), joten Tolterodin Viatris -valmistetta ei suositella lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Tolterodiinia ei saa antaa potilaille, joilla on

- virtsaumpi
- hoitamaton ahdaskulmaglaukooma
- myasthenia gravis
- yliherkkyys tolterodiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- toksinen paksusuolen laajentuma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tolterodiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on

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

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, hypomagneemia 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

Tolterodin Viatris 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:n estäjillä, kuten makrolidiantibiooteilla (esim. erytromysiini ja klaritromysiini), sienilääkkeillä (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli) tai proteaasineistäjillä, ei suositella, koska se suurentaa tolterodiinipitoisuuksia seerumissa hitailla CYP 2D6-metaboloijilla ja aiheuttaa heille yliannostuksen riskin (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen lääkitys muilla antimuskariinisia ominaisuuksia omaavilla lääkkeillä saattaa voimistaa terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Käänteisesti tolterodiinin terapeuttinen vaikutus saattaa heikentyä, jos potilas saa samanaikaisesti kolinergeisten muskariinireseptorien agonisteja.

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tolterodiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa.

Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Siksi tolterodiinin käyttöä raskausaikana ei suositella.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa tolterodiinilla ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Alla olevan taulukon 1 tiedot tolterodiinista on saatu kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeen. Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus oli suun kuivuminen. Sitä esiintyi 35 %:lla tolterodiinilla hoidetuista potilaista ja 10 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Myös päänsärkyä ilmoitettiin hyvin yleisesti; sitä ilmeni 10,1 %:lla tolterodiinilla 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		Bronkiitti		
Immuunijärjestelmä			Määrittelemätön yliherkkyys	Anafylaksiaa muistuttavat reaktiot
Psyykkiset häiriöt			Hermostuneisuus	Sekavuus, aistiharhat, desorientaatio
Hermosto	Päänsärky	Huimaus,	Muistin	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		uneliaisuus, parestesia	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. sekavuus, desorientaatio, harhaluulot) 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Oireet

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

QT-väli pidentyi, kun tolterodiinia heti vapauttavan tabletin kokonaisvuorokausiannos oli 8 mg (kaksi kertaa suurempi annos kuin tolterodiinia heti vapauttavan tabletin suositeltu vuorokausiannos ja kolme kertaa suurempi kuin enimmäisaltistus lääkeainetta hitaasti vapauttavan depotkapselin annon jälkeen) neljän päivän ajan.

Hoito

Tolterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava aktiivihiihtä. 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-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 tolterodiini 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		
	Tolterodiini 2 mg 2 x vrk	Lumelääke	Tilastollinen merkitsevyys vs. lumelääke	Tolterodiini 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 määrä/virtsaamis- kerta (ml)	+25 (+17 %) n = 385	+12 (+8 %) n = 185	***	+35 (+22 %) n = 354	+10 (+6 %) n = 176	***
Potilaita, joilla ei esiintynyt tai	16 % n = 394	7 % n = 190	**	19 % n = 356	15 % n = 177	e.m.

esiintyi vain vähäisiä virtsarakon vaivoja hoidon jälkeen (%)						
---------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--

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 lähtötilanteesta joko urodynaamisesti positiiviseen (motorinen virtsaamispakko) tai negatiiviseen (sensorinen virtsaamispakko) ryhmään. Molempien ryhmien potilaat satunnaistettiin saamaan joko tolterodiinia tai lumelääkettä. Tutkimuksessa ei saatu vakuuttavaa näyttöä siitä, että tolterodiinilla olisi lumelääkettä suurempi vaikutus potilaisiin, joilla on sensorinen virtsaamispakko.

Tolterodiinin kliinisiä vaikutuksia QT-väliin on selvitetty erilaisissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliiniset tutkimustiedot perustuvat yli 600 hoidetun potilaan EKG-tuloksiin. Osa potilaista oli vanhuksia ja osalla oli entuudestaan jokin sydän- ja verisuonisairaus. QT-välin muutokset eivät olleet 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 moksifloksasiiniansannosta, 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 (metabolointiprofilista riippumatta) absoluuttinen QT_cF ei ylittänyt 500 ms:ia eikä muutos lisääntynyt lähtötilanteesta 60 ms:ia. Näitä lukemia pidetään kynnyksarvoina, joiden ylittäminen johtaa erityistoimiin. Annostus 4 mg x 2/vrk vastaa enimmäisaltistusta (C_{max}), joka on kolminkertainen verrattuna altistukseen, joka saavutetaan tolterodiinidepotkapseleiden 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 Farmakokineetiikka

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 suurenevatkun, 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 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 potenti 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, siedettävyyden ja kliininen vaste ovat samaa luokkaa fenotyyppistä 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 %.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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 \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 lievistä ja keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriiset 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

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Steariinihappo

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot

Tolterodin Viatrix -tabletit: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 280 ja 560 tabletin läpipainopakkaukset ja 60 ja 500 tabletin purkit.

Kaikkia pakkauskokoja 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: 29375
2 mg: 29371

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.6.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.5.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolterodin Viatris 1 mg filmdragerade tabletter
Tolterodin Viatris 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. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

De filmdragerade tabletterna är vita, runda och bikonvexa (6 mm).

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 Tolterodin Viatris vid behandling av barn har inte kunnat visas (se avsnitt 5.1). Tolterodin Viatris 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 6.1).
- Allvarlig ulcerös kolit

- Toxisk megakolon.

4.4 Varningar och försiktighet

Tolterodin ska ges med försiktighet till patienter med:

- Kraftigt försvårad tömning av blåsan med risk för urinretention
- Obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen, t.ex. pylorusstenos
- Njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- Leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- Autonom neuropati
- 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

Tolterodin Viatrix 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 itraconazol) 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 kolinergera receptoragonister.

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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 tolterodin i kliniska prövningar och efter godkännandet. Den vanligast rapporterade biverkan var muntorrhet som förekom hos 35% av de patienter som behandlats med tolterodin 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 tolterodin 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		Bronkit		
Immunsystemet			Obestämt överkänslighets- reaktioner	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera	Huvudvärk	Yrsel, somnolens, parestesier	Minnesnedsättning	

Systemorganklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
nervsystemet				
Ögon		Reducerat tårflöde, onormalt seende (inkl. ackommodations- störningar)		
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 administrerings- stället		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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Den högsta dos tolterodin L-tartrat som getts till frivilliga försökspersoner är 12,8 mg som en engångsdos, vilket gav upphov till ackommodationsstörningar och miktionssvårigheter som de allvarligaste biverkningarna.

En ökning i QT-intervallet observerades vid en total daglig dos på 8 mg tolterodin med omedelbar frisättning (dubbel dos jämfört med den som rekommenderas för dagligt intag av beredningsformen med omedelbar frisättning och likvärdig med tre gånger den maximala exponeringen för kapselberedningen med långsam frisättning) intaget under 4 dagar.

Behandling

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

- Fysostigmin ges om allvarliga centrala antimuskarina 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
- Gångse övervakning och åtgärder för handläggning av QT-förlängning vidtagas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska spasmolytika, ATC-kod: G04BD07

Verkningsmekanism

Tolterodin är en kompetitiv, specifik 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 tolterodin 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		
	Tolterodin 2 mg 2 gånger dagligen	Placebo	Statistisk signifikans jämfört med placebo	Tolterodin 2 mg 2 gånger dagligen	Placebo	Statistisk signifikans jämfört med placebo
Antal miktionser per 24 timmar	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Antal inkontinens episoder per	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*

24 timmar						
Medelvolymer 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 tolterodin depotkapslar.

Pediatrisk 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-hydroxymetylmetylmetaboliten 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-hydroxymetylderivatet, 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-hydroxymetylmetaboliten binds huvudsakligen till orosomukoid. De obundna fraktionerna är 3,7% respektive 36%. Tolterodins distributionsvolym är 113 liter.

Eliminering

Tolterodin genomgår omfattande metabolism i levern efter oral dosering. Tolterodin metaboliseras huvudsakligen av det genetiskt polymorfa enzymet CYP2D6 varvid 5-hydroxymetylmetaboliten 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-hydroxymetylmetaboliten kan observeras.

5-hydroxymetylmetaboliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Beroende på skillnaderna i proteinbindningsegenskaper för tolterodin och 5-hydroxymetylmetaboliten, liknar exponeringen (AUC) av obundet tolterodin hos långsamma metaboliserare den kombinerade exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylmetaboliten 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-hydroxymetylmetaboliten. Den karboxylerade metaboliten och den motsvarande dealkylerade metaboliten utgör omkring 51% resp. 29% av utsöndringen i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervall.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Den genomsnittliga exponeringen av obundet tolterodin och dess 5-hydroxymetylmetabolit är fördubblad hos patienter med allvarlig njurskada (inulin clearance 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 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

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 antingen LDPE-folie och HDPE plastlock eller barnsäkert PP-lock.

Förpackningsstorlekar

Tolterodin Viatrix tabletter finns i tryckförpackningar à 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 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 hanteras 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: 29375

2 mg: 29371

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.6.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 3.5.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.6.2022