

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolterodin Rivopharm 2 mg depotkapslar, hårda

Tolterodin Rivopharm 4 mg depotkapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depotkapsel innehåller 2 mg tolterodintartrat, vilket motsvarar 1,37 mg tolterodin.

Varje depotkapsel innehåller 4 mg tolterodintartrat, vilket motsvarar 2,74 mg tolterodin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 2 mg depokapsel innehåller 32,70-34,50 mg laktosmonohydrat.

Varje 4 mg depokapsel innehåller 65,41-68,99 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård

2 mg depotkapsel är en ogenomskinlig, grön gelatin kapsel i storlek 1 som innehåller två vita, runda, bikonvexa dragerade tabletter.

4 mg depotkapsel är en ogenomskinlig, ljusblå gelatin kapsel i storlek 1 som innehåller fyra vita, runda, bikonvexa dragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tolterodin Rivopharm är indicerat för symptomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad miktionsfrekvens och trängningar, som kan uppträda hos patienter med överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre):

Rekommenderad dos är 4 mg en gång dagligen utom till patienter med försämrad leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) för vilka den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Doseringen kan reduceras från 4 mg till 2 mg en gång dagligen vid besvärande biverkningar.

Effekten av behandlingen bör utvärderas efter 2-3 månader (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för tolterodin för barn har inte fastställts (se avsnitt 5.1). Tolterodin rekommenderas därför inte till barn.

Administreringssätt

Depotkapslarna ska sväljas hela och kan intas oberoende av måltid.

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat till patienter med

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (tolterodin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Urinretention
- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel
- Myastenia gravis
- Allvarlig ulcerös kolit
- Toxisk megakolon.

4.4 Varningar och försiktighet

Tolterodin ska ges med försiktighet till patienter med

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

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

Tolterodin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning inklusive

- Medfödd eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- Elektrolytstörningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi
- Bradykardi
- 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).

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

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

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 itrakonazol) samt proteashämmare rekommenderas inte p g a ökad serumkoncentration av tolterodin hos långsamma CYP2D6-metaboliserare och därmed (påföljande) risk för överdosering (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antimuskarin effekt kan resultera i mer uttalad terapeutisk effekt och biverkningar. Omvänt kan tolterodins terapeutiska effekt reduceras genom samtidig administrering av muskarina kolinerga receptoragonister. Den minskade gastriska motiliteten som orsakas av antimuskarina kan påverka absorptionen av andra läkemedel.

Effekten av motilitetsstimulerande medel som metokloprimid och cisaprid kan försämrats av tolterodin.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data angående behandling av gravida kvinnor saknas. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Tolterodin rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Uppgifter från studier av fertiliteten saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Sinuit		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, ospecificerade	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, somnolens, huvudvärk	Parestesier, minnesnedsättning	
Ögon		Reducerat tårflöde, onormalt seende (inkl. ackommodationsstörningar)		
Öron och balansorgan			Yrsel	
Hjärtsjukdomar			Palpitationer, hjärtsvikt, arytmier	Takykardi
Blodkärll				Hudrodnad
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning, magsmärtor, flatulens, diarré		Gatroesofagal reflux, kräkningar
Hud och subkutan vävnad				Angioödem, torr hud
Njurar och urinvägar		Dysuri	Urinretention	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Trötthet, perifert ödem	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.

Pediatrisk population

I två randomiserade, placebo-kontrollerade, dubbel-blinda fas III-studier på barn som genomfördes under en period på 12 veckor, där totalt 710 barnpatienter rekryterades, var andelen patienter med urinvägsinfektioner, diarré och avvikande beteende högre hos patienter som behandlats med tolterodin än för de patienter som behandlats med placebo (urinvägsinfektion: tolterodin 6,8%, placebo 3,6%, diarré: tolterodin 3,3%, placebo 0,9%, avvikande beteende: tolterodin 1,6%, placebo 0,4%) (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Den högsta dos tolterodintartrat som getts till frivilliga försökspersoner är 12,8 mg som en engångsdos i form av tabletter, vilket gav upphov till ackommodationsstörningar och miktions-svårigheter som de allvarligaste biverkningarna.

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

- Allvarliga centrala antikolinerga effekter (t ex hallucinationer, svår excitation): behandla med fysostigmin
- Kramper och uttalad excitation: behandla med bensodiazepiner
- Andningsinsufficiens: behandla med konstgjord andning
- Takykardi: behandla med beta-blockerare
- Urinretention: behandla med kateterisering
- Besvärande pupildilatation: behandlas med pilokarpin ögondroppar och placera patienten i ett mörkt rum

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: Urin- och könsorgan samt könshormoner
Farmakoterapeutisk undergrupp: Urologiska spasmolytika,
ATC-kod G04BD07

Verkningsmekanism

Tolterodin är en kompetitiv, specifik muskarin-receptorantagonist med selektivitet för urinblåsa framför spottkörtlar *in vivo*. En av tolterodins metaboliter (5-hydroxymetylderivat) har en farmakologisk profil som liknar modersubstansens. Denna metabolit bidrar, hos snabba metaboliserare, signifikant till tolterodins terapeutiska effekt (se avsnitt 5.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt av behandling kan förväntas inom fyra veckor.

I fas III-programmet var den primära effektvariabeln minskning av antal inkontinensepisoder per vecka, och sekundära effektvariabler var minskning av antal miktioner per 24 timmar och ökad medelvolym per miktion. Dessa parametrar redovisas i tabellen nedan.

Effekt av behandling med tolterodin 4 mg med långsam frisättning en gång dagligen efter 12 veckor, jämfört med placebo. Absolut förändring och procentuell förändring relativt utgångsvärdet före start av behandling. Skillnad i behandlingseffekt mellan tolterodin och placebo avseende genomsnittlig förändring: Medelvärde och 95% konfidensintervall.

	<i>Tolterodin 4 mg en gång dagligen (n=507)</i>	<i>Placebo (n=508)</i>	<i>Skillnad jämfört med placebo: medelvärde och 95% KI</i>	<i>Statistisk signifikans jämfört med placebo (p-värde)</i>
Antal inkontinensepisoder per vecka	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Antal miktioner per 24 timmar	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Medelvolym per miktion (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14; 26)	<0,001

* 97,5 % konfidensintervall enligt Bonferroni

Efter 12 veckors behandling rapporterade 23,8 % (121/507) i tolterodin-gruppen och 15,7 % (80/508) i placebo-gruppen att de hade inga eller minimala besvär.

Effekten av tolterodin utvärderades hos patienter som genomgått urodynamisk undersökning vid studiestart. Beroende på urodynamiskt resultat allokerades patienterna antingen till en grupp med positivt urodynamiskt svar (motoriska trängningar) eller en grupp med negativt urodynamiskt svar (sensoriska trängningar). Inom varje grupp randomiserades patienterna till behandling med tolterodin eller placebo. Studien gav inga övertygande bevis på att tolterodin hade bättre effekt än placebo vid sensoriska trängningar.

Tolterodins kliniska effekter på QT-intervallet studerades på EKG som tagits på mer än 600 behandlade patienter, inklusive äldre och patienter med tidigare känd kardiovaskulär sjukdom. Förändringarna i QT-intervall skilde sig inte signifikant mellan placebo och behandlingsgrupperna.

Effekten av tolterodin på QT-förlängning undersöktes vidare hos 48 friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18-55 år. Personerna fick tolterodin 2 mg två gånger dagligen och 4 mg två gånger dagligen som beredning med omedelbar frisättning. Resultaten (Fridericia korrigerade) vid maximal tolterodin-koncentration (1 timme) visade en medelökning av QT-intervallet på 5,0 och 11,8 msek för tolterodin 2 mg respektive 4 mg två gånger dagligen samt 19,3 msek för moxifloxacin (400 mg), använd som aktiv, intern kontroll. En farmakokinetisk/farmakodynamisk modell beräknade att ökningarna i 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 egenskaper

Specifika farmakokinetiska egenskaper för depotkapslar

Tolterodin givet i depotkapslar absorberas långsammare än då det ges i form av tabletter. Maximal serumkoncentration erhålles 4 (2-6) timmar efter tillförsel av depotkapslarna. Halveringstiden är ca 6 timmar hos snabba metaboliserare och ca 10 timmar hos långsamma metaboliserare (saknar CYP2D6). Steady state-koncentrationer uppnås inom 4 dagar efter intag av depotkapslarna.

Födointag påverkar inte biotillgängligheten av depotkapslarna.

Absorption

Vid peroral tillförsel genomgår tolterodin första-passage-metabolism i levern. Via CYP2D6 metaboliseras tolterodin till en farmakologiskt ekvipotent huvudmetabolit som utgörs av ett 5-hydroxymetylderivat. Den absoluta biotillgängligheten för tolterodin är 17% hos snabba metaboliserare (majoriteten av patienterna) och 65 % hos långsamma metaboliserare (saknar CYP2D6).

Distribution

Tolterodin och 5-hydroxymetylmeteroliten binds huvudsakligen till orosomukoid. De obundna fraktionerna är 3,7 % respektive 36 %. Distributionsvolymen för tolterodin är 113 liter.

Biotransformation

Vid peroral tillförsel metaboliseras tolterodin huvudsakligen i levern via det polymorfa enzymet CYP2D6 till 5-hydroxymeteroliten. Ytterligare metabolism leder till bildandet av 5-karboxylsyra- och N-dealkylerade 5-karboxylsyra-metaboliter, vilka utgör 51% respektive 29% av utsöndringen i urin. Ca En del (7 %) av befolkningen saknar CYP2D6. Hos dessa individer (s k långsamma metaboliserare) metaboliseras tolterodin via CYP3A4 till N-dealkylerat tolterodin, som ej bidrar till den kliniska effekten. Den övriga delen av befolkningen utgörs av s k snabba metaboliserare. Systemiskt clearance av tolterodin hos snabba metaboliserare är omkring 30 l/timme. Ett lägre clearance hos långsamma metaboliserare leder till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin (omkring 7 gånger) och försumbara koncentrationer av 5-hydroxymetylmeteroliten.

5-hydroxymetylmeteroliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Skillnaderna mellan tolterodin och 5-hydroxymetylmeteroliten i proteinbindningsgrad medför att exponeringen (ytan under kurvan) av obundet tolterodin hos långsamma metaboliserare blir densamma som den sammanlagda exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylmeteroliten hos snabba metaboliserare, efter samma dos. Säkerhet, tolerabilitet och klinisk respons är följaktligen likartad oberoende av fenotyp.

Elimination

Utsöndringen av radioaktivitet efter administrering av (^{14}C)-tolterodin är ungefär 77 % i urin och 17 % i faeces. Mindre än 1 % av dosen utsöndras i oförändrad form och omkring 4 % som 5-

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

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Den genomsnittliga exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetyl-metaboliten är dubblerad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inulinclearance $GFR \leq 30$ ml/min). Plasmanivåerna av andra metaboliter var påtagligt (upp till 12 gånger) högre hos dessa patienter. Den kliniska betydelsen av den ökade exponeringen för dessa metaboliter är okänd. Data saknas för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (se 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Exponeringen av aktiva substanser per mg dos är likartad för vuxna och ungdomar. I medeltal är denna exponering per mg dos ungefär 2-faldigt högre hos barn mellan 5 och 10 år jämfört med hos vuxna (se avsnitt 4.2 och 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några kliniskt relevanta effekter förutom de som förknippade 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
Mikrokristallin cellulosa
Poly(vinylacetat)

Povidon
Kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat
Dokusatnatrium
Magnesiumstearat (E470b)
Hydroxipropylmetylcellulosa

Kapselinnehåll

- Indigokarmin (E132)
- Kinolingult (endast 2 mg) (E104)
- Titandioxid (E171)
- Gelatin

Kapselhölje

- Etylcellulosa
- Trietylcitrat
- Metacrylsyra – etylakrylatsampolymer
- 1, 2- propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

HDPE burk: hållbarhet efter första öppnandet är 200 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En kartong som innehåller blister av transparent PVC/PE/PVDC aluminiumfolie och en bipacksedel.

En kartong som innehåller en vit, ogenomskinlig HDPE-burk med skruvlock, som innehåller kapslar, och en bipacksedel.

Förpackningar för 2 mg:

Blisterförpackningar som innehåller: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 depotkapslar

Burkar som innehåller: 30, 100, 200 kapslar

Förpackningar för 4 mg:

Blisterförpackningar som innehåller: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 98, 100 depotkapslar

Burkar som innehåller: 30, 100, 200 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rivopharm Ltd.
17 Corrig Road
Sandyford, Dublin 18
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 46211
4 mg: 46212

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-30 / 2017-06-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-08-02