FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Detrusitol 1 mg filmdragerade tabletter
Detrusitol 2 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

De filmdragerade tabletterna är vita, runda och bikonvexa. 1 mg tabletten är präglad med bågar ovanför och under bokstäverna TO och 2 mg tabletten 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 administreringssätt

Vuxna (inklusive äldre)
Rekommenderad dos är 2 mg två gånger dagligen förutom hos patienter med försämrad leverfunktion eller kraftigt försämrad njurfunktion (GFR ≤30 ml/min) för vilka den rekommenderade dos en 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).

Pediatrisk population
Effekt av Detrusitol vid behandling av barn har inte kunnat visas (se avsnitt 5.1). Detrusitol rekommenderas därför inte till barn.

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat till patienter med:

- Urinretention
- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel
- Myastenia gravis
- Överkänslighet mot tolterodin eller mot 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)
- Leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2)
- Autonom neuropati
- Hiatushernia
- 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, arytmi, kronisk hjärtsvikt)
- Samtidig administrering av läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet inkluderande klass IA (t ex kinidin, prokainamid) och klass III (t ex amiodaron, sotalol) antiarytmika.

Detta gäller särskilt när man tar potenta CYP3A4 hämmare (se avsnitt 5.1). Samtidig behandling med potenta CYP3A4 hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.5).

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

Information om hjälpämnen
Detrusitol 1 mg and 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 klaritomycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol och itrakonazol) samt proteashämmare, rekommenderas inte på grund av ökade serumkoncentrationer av tolterodin hos långsamma CYP2D6-metaboliserare och därmed påföljande risk för överdosering (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med andra läkemedel som har antimuskarin effekt kan resultera i mer uttalad terapeutisk effekt och biverkning ar. Omvänt kan tolterodins terapeutiska effekt reduceras genom samtidig administrering av muskarina kolinerga receptoragonister.

Effekten av motilitetsstimulerande medel som metoklopramid och cisaprid kan försämras 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 Graviditet och amning

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Tabell 1 nedan visar de biverkningar som setts vid användning av Detrusitol i kliniska prövningar och efter godkännandet. Den vanligast rapporterade biverkan var muntorrhet som förekom hos 35% av de patienter som behandlats med Detrusitol och hos 10% av de patienter som fått placebo. Huvudvärk rapporterades också mycket ofta och förekom hos 10,1% av de patienter som behandlats med Detrusitol och hos 7,4% av de patienter som fått placebo.

Tabell över biverkningar
Biverkningarna i tabellen nedan är listade enligt klassificeringen av organsystem (SOC) och frekvenser med följande definition: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna listade i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	**Mycket vanliga (≥1/10)**	**Vanliga (>1/100, <1/10)**	**Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)**	**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Bronkit		
Immunsystemet			Överkänslighets-reaktioner	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, somnolens, parestesier	minnesnedsättning	
Ögon		Reducerat tårflöde, onormalt seende (inkl. ackommodations-störningar)		
		Yrsel		

Organsystem	**Mycket vanliga (≥1/10)**	**Vanliga (>1/100, <1/10)**	**Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)**	**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Öron och balansorgan				
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		Trötthet, bröstsmärtor, perifert ödem		

Organsystem	**Mycket vanliga (≥1/10)**	**Vanliga (>1/100, <1/10)**	**Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)**	**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)
symtom vid administreringsstället				
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.

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

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

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

- Fysostigmin ges om allvarliga centrala 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 pupilldilatation ska patienten placeras i ett mörkt rum och/eller behandling med pilokarpin ögondroppar övervägas

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmokoterapeutisk 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 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.

Effekt av behandling med Detrusitol 2 mg två gånger dagligen efter 4 respektive 12 veckors studier jämfört med placebo (poolade

data). Absolut förändring och procentuell förändring relativt utgångsvärdet.

Variabel	*4 veckors studier*	*12 veckors studier*				
	Detrusitol 2 mg 2 gånger dagligen	Placebo	Statistisk signifikans jämfört med placebo	Detrusitol 2 mg 2 gånger dagligen	Placebo	Statistisk signifikans jämfört med placebo
Antal miktioner per 24 timmar	-1.6 (-14%) n=392	-0.9 (-8%) n=189	*	-2.3 (-20%) n=354	-1.4 (-12%) n=176	**
Antal inkontinensepisoder per 24 timmar	-1.3 (-38%) n=288	-1.0 (-26%) n=151	n.s.	-1.6 (-47%) n=299	-1.1 (-32%) n=145	*
Medelvolym per miktion (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Andel patienter med inga eller						

Variabel	*4 veckors studier*	*12 veckors studier*				
minimala besvär efter behandling (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.= ej signifikant; *= p≤0.05; **= p≤0.01; ***= p≤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 utgångsvärden ansedda som tröskelvärden att ta i särskilt beaktande. Dosen 4 mg två gånger dagligen motsvarar den maximala exponering (C_{max}) på 3 gånger den som erhållits vid högsta terapeutiska dos av Detrusitol SR kapslar.

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 behandlandes 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

Farmakokinetiska karaktäristika specifika för denna beredning
Tolterodin absorberas snabbt. Både tolterodin och 5-hydroxymetylmetaboliten 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 passagemetabolism 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 metabolisering i levern efter oral dosering. Tolterodin metaboliseras huvudsakligen av det genetiskt polymorfa enzymet CYP2D6 varvid 5-hydroxymetaboliten bildas. Vidare metabolism leder till bildandet av metaboliterna 5-karboxylsyra och N-dealkylerad 5-karboxylsyra, vilka utgör 51%

respektive 29% av utsöndringen i urin. En mindre del (omkring 7%) av befolkningen saknar CYP2D6-aktivitet. Den identifierade metabolismvägen för dessa individer (långsamma metaboliserare) är dealkylering via CYP3A4 till N-dealkylerad tolterodin, vilket inte bidrar till den kliniska effekten. Återstoden av befolkningen är snabba metaboliserare. Systemisk clearance av tolterodin hos snabba metaboliserare är 30 liter/timme. Hos långsamma metaboliserare leder reducerad clearance till signifikant högre serumkoncentrationer av tolterodin (omkring 7 gånger så höga) och försumbara koncentrationer av 5-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 [^{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-hydroxymetylmetaboliten. Den karboxylerade metaboliten och den motsvarande dealkylerade metaboliten utgör omkring 51% resp. 29% av utsöndringen i urin.

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Nedsatt leverfunktion
Omkring 2 gånger högre exponering av obundet tolterodin och 5-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 ≤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).

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

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 duration en 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

Kärna
Mikrokristallinisk cellulosa
Kalciumvätefosfatdihydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ B)
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering
Granulatöverdrag bestående av
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Stearinsyra
Titandioxid E171

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall 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

Detrusitol 1 mg: 13475
Detrusitol 2 mg: 13476

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1997-09-05
Förnyat godkännande: 2006-03-23

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-14