

Detrusitol[®] SR

R F

Viatriis

Depotkapsel, hård 2 mg

(Tillhandahålls ej) (blågrön med vitt tilltryck: en symbol i form av en människofigur och siffran 2)

Medel mot inkontinens

Aktiv substans:

Tolterodin

ATC-kod:

G04BD07

Läkemedel från Viatriis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Detrusitol[®] SR depotkapsel, hård 2 mg och 4 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-12-21.

Indikationer

Symptomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad miktionsfrekvens och trängningar, som kan uppträda hos patienter med överaktiv blåsa.

Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat till patienter med:

- Urinretention
- Obehandlat glaukom med trång kammarvinkel
- Myastenia gravis
- Överkänslighet mot tolterodin eller mot något hjälpämne (se avsnitt Innehåll)

- Allvarlig ulcerös kolit
- Toxisk megakolon

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Doseringen kan reduceras från 4 mg till 2 mg en gång dagligen vid besvärande biverkningar.

Depotkapslarna ska sväljas hela och kan intas oberoende av måltid.

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

Pediatrisk population

Effekt av Detrusitol SR vid behandling av barn har inte kunnat visas (se avsnitt Farmakodynamik). Detrusitol SR rekommenderas därför inte till barn.

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 Dosering och Farmakokinetik)
- Leversjukdom (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik)
- Hiatushernia
- Autonom neuropati
- 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 Farmakodynamik). 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 Farmakodynamik). Samtidig behandling med potenta CYP3A4 hämmare bör undvikas (se avsnitt Interaktioner).

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

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

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 p g a ökad serumkoncentration av tolterodin hos långsamma CYP2D6-metaboliserare och därmed påföljande risk för överdosering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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.

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 (etinyl estradiol/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.

Graviditet

Data angående behandling av gravida kvinnor saknas.

Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. Detrusitol SR rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

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

Trafik

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

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 SR i kliniska prövningar och efter godkännandet. Den vanligast rapporterade biverkan var muntorrhet som förekom hos 23,4% av de patienter som behandlats med Detrusitol SR och hos 7,7% 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 ($\geq 1/10$), vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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 ($\geq 1/10$)	Vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Sinuit		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	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.

Pediatrik 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 Farmakodynamik).

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

Överdoser

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:

- Fysostigmin ges om allvarliga centrala antikolinerga effekter (t ex hallucinationer, svår excitation) dominerar.
- Vid uttalad excitation och kramper kan bensodiazepiner ges.
- Vid andningsinsufficiens ges konstgjord andning.
- Takykardi behandlas med beta-blockerare.
- Urinretention: behandla med kateterisering
- Besvärande pupill dilatation: ögonen skyddas helt mot ljus och/eller behandlas med pilokarpin ögondroppar.

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Tolterodin är en kompetitiv, specifik muskarin-receptorantagonist 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 Farmakokinetik).

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 miktionser per 24 timmar och ökad medelvolym per miktionser. Dessa parametrar redovisas i tabellen nedan.

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

	<i>Detrusitol SR 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 miktionser per 24 timmar	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6(-1,0; -0,2)	0,005
Medelvolym per miktionser (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 Detrusitol SR-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 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.

Pediatrik population

Effekt har inte kunnat visas i en barnpopulation. Två randomiserade, placebo-kontrollerade, dubbel-blinda 12 veckors fas 3-studier på barn genomfördes med tolterodin depotkapslar. Totalt 710 barnpatienter (486 behandlades med tolterodin och 224 med placebo) i åldrarna 5-10 år med frekventa urintömningar och trängningsinkontinens ingick i studierna. Ingen signifikant skillnad, med avseende på förändringar från utgångsvärdet i antalet inkontinenta episoder per vecka, kunde observeras mellan de två grupperna i någon av studierna (se avsnitt Biverkningar).

Farmakokinetik

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-hydroxymetylm metaboliten binds huvudsakligen till orosomukoid. De obundna fraktionerna är 3,7% respektive 36%. Distributionsvolymen för tolterodin är 113 liter.

Elimination

Vid peroral tillförsel metaboliseras tolterodin huvudsakligen i levern via det polymorfa enzymet CYP2D6 till 5-hydroxymetaboliten. Ytterligare metabolism leder till bildandet av 5-karboxylsyra- och N-dealkylerade 5-karboxylsyra-metaboliter, vilka utgör 51% respektive 29% av utsöndringen i urin. Ca 7% av befolkningen saknar CYP2D6. Hos dessa 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-hydroxymetylm metaboliten.

5-hydroxymetylm metaboliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Skillnaderna mellan tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten 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-hydroxymetylm metaboliten hos snabba metaboliserare, efter samma dos. Säkerhet, tolerabilitet och klinisk respons är följaktligen likartad oberoende av fenotyp.

Utsöndringen av radioaktivitet efter administrering av (14C)-tolterodin är ungefär 77% i urin och 17% i faeces. Mindre än 1% av dosen utsöndras i oförändrad form och omkring 4% som 5-hydroxymetylm metaboliten. Den karboxylerade och motsvarande dealkylerade metaboliten utgör omkring 51% respektive 29% av utsöndringen i urin.

Farmakokinetiken är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Nedsatt leverfunktion

Omkring två gånger högre exponering av obundet tolterodin och 5-hydroxymetyl-metaboliten erhålles i patienter med levercirrhos (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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 avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Dosering och Farmakodynamik).

Prekliniska uppgifter

I prekliniska studier av toxicitet efter upprepade 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 '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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje depotkapsel innehåller 2 mg respektive 4 mg tolterodintartrat, vilket motsvarar 1,37 respektive 2,74 mg tolterodin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 2 mg depokapsel innehåller maximalt 61,52 mg sackaros.

Varje 4 mg depokapsel innehåller maximalt 123,07 mg sackaros.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)

Hypromellos

Surelease E-7-19040 klar

Etylcellulosa

Triglycerider, medellångkedjiga

Oljesyra

Kapselhölje

Gelatin

Tilltryck

Shellack, E 904

Titandioxid, E 171

Propylenglykol, E 1520

Simetikon

Färgämnen i den blågröna 2 mg kapseln

Indigokarmin, E 132

Järnoxid gul, E 172

Titandioxid, E 171

Färgämnen i den blå 4 mg kapseln

Indigokarmin, E 132

Titandioxid, E 171

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Burk: Förvaras i originalförpackningen.

Blister: Förvara blisterkartan i yterkartongen.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Depotkapsel, hård 2 mg (blågrön med vitt tilltryck: en symbol i form av en människofigur och siffran 2)

30 styck burk, *tillhandahålls ej*

100 styck burk, *tillhandahålls ej*

200 styck burk, *tillhandahålls ej*

Depotkapsel, hård 4 mg (blå med vitt tilltryck: en symbol i form av en människofigur och siffran 4)

4 x 7 styck blister, *tillhandahålls ej*

12 x 7 styck blister, *tillhandahålls ej*

30 styck burk, *tillhandahålls ej*

100 styck burk, *tillhandahålls ej*

200 styck burk, *tillhandahålls ej*