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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tolterodine Accord 1 mg filmdragerade tabletter
Tolterodine Accord 2 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 FARMACEUTISK FORM

Filmdragerad tablett

Vit till benvit, rund, cirka 6,35 mm i diameter, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med S16 på ena sidan och omärkt på den andra.

Vit till benvit, rund, cirka 6,35 mm i diameter, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med S042 på ena sidan och omärkt på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk 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 2 mg två gånger dagligen utom till patienter med försämrad leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion (GFR≤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 igen efter 2-3 månader (se avsnitt 5.1).

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

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin är kontraindicerat till patienter med:

- urinretention
- obehandlat glaukom med trång kammarvinkel
- myastenia gravis
- överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- allvarlig ulcerös kolit
- toxisk megakolon

4.4 Varningar och försiktighet

Tolterodin skall 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
- 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 QTc-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
Tolterodine Accord 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 klaritromycin), 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 biverkningar. 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 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 Tolterodine Accord 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.

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 35 % av de patienter som behandlats med Tolterodine Accord 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 Tolterodine Accord 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 (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna listade i fallande allvarlighetsgrad.
Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	**Mycket vanlig (≥1/10)**	**Vanlig (≥1/100, <1/10)**	**Mindre vanlig (≥1/1000,<1/100)**	**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**
Infektioner och infestationer		Bronkit		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner	Anafylaktoida reaktioner
Psykiska störningar			Oro	Förvirring, hallucinationer, desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, somnolens, parestesier	Minnesnedsättning	
Ögon		Reducerat tårflöde, onormalt seende inklusive ackommodationsstörningar		
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat		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 symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, bröstsmärtor, perifert ödem		
Undersökningar		Viktökning		

Fall av förvärrade demenssymtom (t.ex. förvirring, desorientering, vanföreställningar) har rapporterats hos patienter som stod på behandling med kolinesterashämmare mot demens då tolterodinbehandling initierades.

Pediatrisk population

I två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda 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 biverkning arna.

Vid eventuell överdosering av tolterodin ska patienten behandlas med ventrikeltömning och ges aktivt kol.

Behandla symtomen enligt följande:

- Allvarliga centrala antikolinerga effekter (t.ex hallucinationer, svår excitation): behandla med fysostigmin
- Kramper eller uttalad excitation: behandla med bensodiazepiner
- Andningsinsufficiens: ge konstgjord andning
- Takykardi: behandla med betablockerare
- Urinretention: behandla med kateterisering
- Pupilldilation: behandla med pilokarpin ögondroppar och/eller placera patienten i ett mörkt rum.

En ökning i QT-intervallet observerades vid en total daglig dos på 8 mg tolterodin med omedelbar frisättning (den dubbla rekommenderade dagsdosen av beredningsformen med omedelbar frisättning och likvärdigt med tre gånger den maximala koncentrationen av kapselberedningen med fördröjd 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: Urologiska spasmolytika

ATC-kod: G04B D07

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 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 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 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; n=antal patienter

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 tolterodinkoncentration (1 timme) visade en medelökning av QTc-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 dem 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. 4 mg två gånger dagligen motsvarar tre gånger den maximala koncentrationen (C_{max}) som fås med den högsta terapeutiska dosen tolterodin som beredning i kapsel med fördröjd frisättning.

Pediatrisk population
Effekt har inte kunnat visas i en barnpopulation. Två randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblinda 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 egenskaper 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-hydroxymetylmetaboliten 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 förstapassagemetabolism 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.

Elimination:
Tolterodin genomgår omfattande metabolisering i levern efter peroral dosering.
Tolterodin metaboliseras huvudsakligen av det 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 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-hydroxymetylmetaboliten. Den karboxylerade metaboliten och den motsvarande dealkylerade metabolit en 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 kraftigt nedsatt njurfunktion (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, genotoxicitet, 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 tolterodinbehandlade 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 tolterodinbehandlade 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 ’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:
Mikrokristallin cellulosa pH 102
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering:
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 8000
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC blister med aluminiumfolie

Förpackningsstorlekar:
Tolterodin 1 mg filmdragerade tabletter finns i följande förpackningsstorlekar:
Tolterodin 2 mg filmdragerade tabletter finns i följande förpackningsstorlekar:

Blisterförpackningar med:

- 14 filmdragerade tabletter (1 blisterkarta à 14)
- 28 filmdragerade tabletter (2 blisterkartor à 14)
- 56 filmdragerade tabletter (4 blisterkartor à 14)
- 20 filmdragerade tabletter (2 blisterkartor à 10)
- 50 filmdragerade tabletter (5 blisterkartor à 10)
- 100 filmdragerade tabletter (10 blisterkartor à 10)
- 30 filmdragerade tabletter (3 blisterkartor à 10 eller 2 blisterkartor à 15)
- 60 filmdragerade tabletter (6 blisterkartor à 10 eller 4 blisterkartor à 15)
- 90 filmdragerade tabletter (9 blisterkartor à 10 eller 6 blisterkartor à 15)

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 47894
2 mg: 47895

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2012-11-08
Förnyat godkännande: 2014-04-05

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-15