

Tolterodine Accord

R F

Accord Healthcare AB

Filmdragerad tablett 1 mg

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

Urologiska spasmolytika

Aktiv substans:

Tolterodin

ATC-kod:

G04BD07

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Tolterodine Accord filmdragerad tablett 1 mg och 2 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-02-15.

Indikationer

Symtomatisk 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 det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- allvarlig ulcerös kolit
- toxisk megakolon

Dosering

Vuxna (inklusive äldre):

Rekommenderad dos är 2 mg två gånger dagligen utom till patienter med försämrad leverfunktion eller kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) för vilka den rekommenderade dos en är 1 mg två gånger dagligen (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Farmakodynamik).

Pediatrik population

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

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 Dosering)
- leversjukdom (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik)
- 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 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, arytm, 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

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".

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 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 metoklopramid 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-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.

Graviditet

Data angående behandling av gravida kvinnor saknas.

Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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.

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.

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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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 ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	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 akkommodationsstörningar		
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat		Palpitationer	Takykardi, hjärtsvikt, arytmier	
Blodkärl				Hudrodnad
	Muntorrhet			

Magtarmkanalen		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.

Pediatrik 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 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, vilket gav upphov till akkommodationsstörningar och miktionssvårigheter som de allvarligaste biverkningarna.

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
- Pupildilation: 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.

Farmakodynamik

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 Farmakokinetik).

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 signifika ns jämfört med plac ebo	Tolterodin 2 mg 2 gånger dagligen	Placebo	Statistisk signifika ns jämfört med plac ebo
Antal miktio- ner 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 24 timmar	-1.3 (-38 %) n=288	-1.0 (-26 %) n=151	n.s.	-1.6 (-47 %) n=299	-1.1 (-32 %) n=145	*
Medelvoly- m per miktion (ml)	+25 (+17 %) n=385	+12 (+8 %) n=185	***	+35 (+22 %) n=354	+10 (+6 %) n=176	***
Andel patienter med inga eller	16 % n=394	7 % n=190	**	19 % n=356	15 % n=177	n.s.

minimala besvär efter behandli ng (%)						
---	--	--	--	--	--	--

n.s.=ej signifikant; *= $p \leq 0,05$; **= $p \leq 0,01$; ***= $p \leq 0,001$; 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 Biverkningar).

Farmakokinetik

Farmakokinetiska egenskaper för denna beredning:

Tolterodin absorberas snabbt. Både tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten 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-hydroxymetylm 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 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-hydroxymetylm metaboliten 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-hydroxymetylm metaboliten kan observeras.

5-hydroxymetylm metaboliten är farmakologiskt aktiv och ekvipotent med tolterodin. Beroende på skillnaderna i proteinbindningsegenskaper för tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten, liknar exponeringen (AUC) av obundet tolterodin hos långsamma metaboliserare den kombinerade exponeringen av obundet tolterodin och 5-hydroxymetylm metaboliten 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-hydroxymetylm metaboliten. 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-hydroxymetylm metaboliten erhålles hos patienter med levercirrhos (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion:

Den genomsnittliga exponeringen av obundet tolterodin och dess 5-hydroxymetylm metabolit 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 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, 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.

Innehåll

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.

Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa pH 102, Natriumstärkelseglykolat (typ A), Magnesiumstearat, Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering:

Hypromellos (E464), Titandioxid (E171), Makrogol 8000, Talk (E553b)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett 1 mg

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

Filmdragerad tablett 2 mg

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 1 mg Vit till benvit, rund, cirka 6,35 mm i diameter, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med S16 på ena sidan och omärkt på den andra.

60 tablett(er) blister, 269:39, F

Filmdragerad tablett 2 mg Vit till benvit, rund, cirka 6,35 mm i diameter, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med S042 på ena sidan och omärkt på den andra.

60 tablett(er) blister, 220:75, F