

PRODUKTRESUMÉ

for

Detrusitol Retard, hårde depotkapsler

0. D.SP.NR
09843

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Detrusitol Retard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver depotkapsel indeholder tolterodintartrat 2 mg eller 4 mg svarende til hhv. 1,37 mg og 2,74 mg tolterodin.

Hver 2 mg depotkapsel indeholder maksimalt 61,52 mg saccharose.
Hver 4 mg depotkapsel indeholder maksimalt 123,07 mg saccharose.

Alle øvrige hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Depotkapsler, hårde.

2 mg depotkapslen er blå-grøn med hvidt tryk (symbol og 2).
4 mg depotkapslen er blå med hvidt tryk (symbol og 4).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Symptomatisk behandling af urgeinkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladning, som forekommer hos patienter med overaktiv blære.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne (inklusive ældre):
Den anbefalede dosering er 4 mg 1 gang dagligt undtagen til patienter med nedsat leverfunktion eller alvorligt nedsat nyrefunktion ($GFR \leq 30$ ml/min), hvor den anbefalede dosis er 2 mg 1 gang dagligt (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). I tilfælde af generende bivirkninger kan dosis reduceres fra 4 mg til 2 mg 1 gang dagligt.

Depotkapslerne kan tages med eller uden mad, og skal sluges hele.

Behandlingseffekt bør revurderes efter 2-3 måneder (se pkt. 5.1).

Pædiatriske patienter:

Der er ikke vist effekt af Detrusitol Retard hos børn (se pkt. 5.1). Derfor kan Detrusitol Retard ikke anbefales til børn.

4.3 Kontraindikationer

Tolterodin er kontraindiceret hos patienter med

- Urinretention
- Ukontrolleret snærvinklet glaukom
- Myasthenia gravis
- Kendt overfølsomhed over for tolterodin eller de anvendte hjælpestoffer
- Alvorlig colitis ulcerosa
- Toksisk megacolon

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tolterodin skal anvendes med forsigtighed til patienter med:

- Signifikant blæreobstruktion med risiko for urinretention
- Gastrointestinale obstruktive lidelser, f.eks. pylorusstenose
- Nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)
- Leversygdom (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)
- Autonom neuropati
- Hiatushernie
- Risiko for nedsat gastrointestinal motilitet

Gentagen total daglig dosis, givet som konventionel oral tabletbehandling, på 4 mg tolterodintartrat (terapeutisk dosis) og 8 mg tolterodintartrat (supraterapeutisk) har vist at forlænge QTc-intervallet (se pkt. 5.1). Den kliniske betydning af disse fund er uklar og afhænger af individuelle patientrisikofaktorer og påvirkelighed.

Tolterodintartrat bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for QT-forlængelse, herunder:

- medfødt eller senere opstået QT-forlængelse
- elektrolytforstyrrelser, herunder hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi
- bradykardi
- relevante forudgående hjertekarsygdomme (f.eks. kardiomyopati, myokardieiskæmi, arytmier og hjerteinsufficiens)
- samtidig anvendelse af lægemidler der forlænger QT-intervallet, herunder klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid) og klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmika.

Dette gør sig især gældende ved brug af stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 5.1). Samtidig behandling med stærke CYP3A4-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5).

Som ved alle behandlinger for symptomer på imperiøs vandladning og urgeinkontinens bør organiske årsager til urgeinkontinens og hyppig vandladning overvejes, før behandling påbegyndes.

Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans, glukose-galaktose malabsorption eller sukrase-isomaltase insufficiens bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig systemisk behandling med potente CYP3A4-hæmmere såsom makrolidantibiotika (erythromycin og clarithromycin), svampemidler (ketoconazol og itraconazol) og antiproteaser anbefales ikke på grund af forhøjede tolterodins serumkoncentrationer hos langsomme CYP2D6-omsættere og heraf følgende risiko for overdosering (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med andre lægemidler, der har antimuskarine egenskaber kan føre til mere udtalt terapeutisk virkning og bivirkninger. Omvendt kan tolterodins terapeutiske virkning nedsættes ved samtidig indgift af muskarine kolinerge receptoragonister.

Virksomheden af prokinetiske midler som metoclopramid og cisaprid kan nedsættes af tolterodin.

Samtidig behandling med fluoxetin (en potent CYP2D6-hæmmer) fører ikke til en klinisk signifikant interaktion, idet tolterodin og dets CYP2D6-afhængige metabolit, 5-hydroxymethyltolterodin, er ækvipotente.

Lægemiddelinteraktionsforsøg har ikke vist interaktioner med warfarin eller orale kombinationskontraktiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

Et klinisk forsøg har vist, at tolterodin ikke er en metabolisk hæmmer af CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 eller 1A2. Øgede plasmaniveauer af lægemidler, som metaboliseres af disse isoenzymer, forventes derfor ikke, hvis de gives sammen med tolterodin.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige vedrørende brugen af tolterodin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Detrusitol Retard kan derfor ikke anbefales under graviditet.

Amning:

Der er ingen data tilgængelige vedrørende udskillelse af tolterodin i modermælk hos mennesker. Tolterodin bør undgås under amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ingen mærkning.

Da tolterodin kan forårsage akkomodationsforstyrrelser og påvirke reaktionstiden, kan evnen til at køre bil og betjene maskiner påvirkes negativt.

4.8 Bivirkninger

Som følge af den farmakologiske effekt kan tolterodin forårsage milde til moderate antimuskarine virkninger, såsom mundtørhed, dyspepsi og tørre øjne.

Nedenstående tabel inkluderer data fra kliniske forsøg med Detrusitol Retard og fra erfaringer med Detrusitol Retard efter markedsføringen. Den hyppigst rapporterede bivirkning var mundtørhed, som forekom hos 23,4% af patienterne behandlet med Detrusitol Retard og hos 7,7% af patienterne behandlet med placebo.

	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 og <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme		Sinuitis		
Immunsystemet			Hypersensitivitet.	Anafylaktoide reaktioner
Psykiske forstyrrelser			Nervøsitet	Konfusion, hallucinationer, desorientering
Nervesystemet		Svimmelhed, søvnighed, hovedpine	Paræstesi, hukommelsessvækkelse	
Øjne		Tørre øjne, unormalt syn (inklusive unormal akkommodation)		
Øre og labyrint			Vertigo	
Hjerte			Palpitationer, arytmi, hjertesvigt	Tachykardi
Vaskulære sygdomme				Hudrødmen
Mave-tarmkanalen	Mundtørhed	Dyspepsi, obstipation, abdominalsmerter, flatulens, diarré		Gastroesophageal refluks, opkastning
Hud og subkutane væv				Angioødem, tør hud
Nyrer og urinveje		Dysuri	Urinretention	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, perifere ødemer	Brystsmerter	

Der er rapporteret om tilfælde af forværring af demens (f.eks. konfusion, desorientering og vrangforestillinger) efter påbegyndt tolterodinbehandling hos patienter, der fik kolinesterasehæmmere til behandling af demens.

Pædiatriske patienter:

Der er blevet udført 2 pædiatriske fase III, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg over 12 uger, på i alt 710 børn. Andelen af patienter med urinvejsinfektioner, diarré og abnorm adfærd var større i tolterodingruppen end i

placebogruppen (urinvejsinfektion: tolterodin 6,8%, placebo 3,6%; diarré: tolterodin 3,3%, placebo 0,9%; abnorm adfærd: tolterodin 1,6%, placebo 0,4%) (Se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
Email: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Den højeste dosis tolterodin tartrat, der er givet til frivillige forsøgspersoner, er 12,8 mg som engangsdosis af tabletformuleringen. De mest alvorlige bivirkninger, der blev set, var akkommodationsforstyrrelser og vandladningsbesvær.

I tilfælde af overdosering med tolterodin skal patienten behandles med maveskylning og indgift af aktivt kul. Symptomer behandles som følger:

- Alvorlige centrale antikolinerge virkninger (f.eks. hallucinationer og alvorlig eksitation) behandles med physostigmin
- Kramper eller udtalt eksitation behandles med benzodiazepiner
- Respirationsinsufficiens behandles med kunstigt åndedræt
- Tachykardi behandles med beta-blokkere
- Urinretention behandles med kateterisation
- Mydriasis behandles med pilocarpin øjendråber og/eller patienten placeres i et mørkt rum

En stigning i QT-intervallet blev set ved en total daglig dosis på 8 mg tolterodintartrat givet som konventionel oral tabletbehandling (dobbelt dosis af anbefalet daglig dosis af den konventionelle tabletformulering, svarende til 3 gange den maximale plasmakoncentration for depotkapselformuleringen) givet over 4 dage. I tilfælde af overdosering af tolterodin bør der foretages standard understøttende behandling som til behandling af QT-forlængelse.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: G 04 BD 07

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tolterodin er en kompetitiv, specifik muskarin receptorantagonist med selektivitet for urinblæren fremfor spytkirtler *in vivo*. En af tolterodins metabolitter (5-hydroxymethyl

derivat) har en farmakologisk profil, der ligner moderssubstansens. Denne metabolit bidrager signifikant til tolterodins terapeutiske virkning hos hurtige omsættere (se pkt. 5.2).

Effekt af behandlingen kan forventes indenfor 4 uger.

I fase III forsøg var det primære endepunkt reduktion af inkontinensepisoder pr. uge og det sekundære endepunkt var reduktion i antallet af vandladninger pr. 24 timer samt øgning af gennemsnitsvolumen pr. vandladning. Disse parametre er angivet i nedenstående tabel.

Effekt af behandling med Detrusitol Retard 4 mg 1 gang dagligt efter 12 uger sammenlignet med placebo. Absolut ændring og procentvis ændring i forhold til baseline. Behandlingsforskel Detrusitol vs. placebo: Least squares estimeret gennemsnitsændring og 95% konfidensinterval.

	Detrusitol Retard 4 mg 1 gang dagligt (n=507)	Placebo (n=508)	Behandlingsforskel vs. placebo: Gennemsnitlig ændring og 95% konfidensinterval	Statistisk signifikans vs. placebo (p-værdi)
Antal inkontinensepisoder pr. uge	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2 ; -2,5)*	<0,001
Antal vandladninger pr. 24 timer	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0 ; -0,2)	0,005
Gennemsnitsvolumen pr. vandladning (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14 ; 26)	<0,001

*) 97,5% konfidensinterval ifølge Bonferroni

Efter 12 ugers behandling rapporterede 23,8% (121 patienter af i alt 507 patienter) i Detrusitol Retard gruppen og 15,7% (80 patienter af i alt 508 patienter) i placebogruppen subjektivt, at de ikke havde nogen eller havde minimale blæreproblemer.

Effekten af tolterodin blev vurderet hos patienter, der blev undersøgt med urodynamisk måling ved baseline og afhængigt af det urodynamiske resultat, blev de allokerede til en urodynamisk positiv (motorisk imperiøs vandladning) eller en urodynamisk negativ (sensorisk imperiøs vandladning) gruppe. Inden for hver gruppe blev patienterne randomiserede til enten at få tolterodin eller placebo. Det kliniske forsøg kunne ikke bevise nogen forskel i tolterodin overfor placebo hos patienter med sensorisk imperiøs vandladning.

Den kliniske effekt af tolterodin på QT-intervallet stammer fra studier af ekg'er fra over 600 behandlede patienter, inklusiv ældre og patienter med forudgående hjertekarsygdom. Der blev ikke set en signifikant afvigelse i QT-intervallet mellem placebo- og behandlingsgrupperne.

Tolterodins virkning på QT-forlængelse blev undersøgt yderligere i 48 raske mandlige og kvindelige frivillige forsøgspersoner i alderen 18-55 år. Forsøgspersonerne fik 2 mg 2 gange dagligt og 4 mg 2 gange dagligt som tolterodintartrat som konventionelle tabletter. Resultaterne (korrigeret for Fridericia) ved maximal tolterodinkoncentration (1 time) viste en gennemsnitlig stigning i QTc-interval på 5,0 og 11,8 msek. for tolterodintartratdoser på hhv. 2 mg 2 gange dagligt og 4 mg 2 gange dagligt og 19,3 msek. for moxifloxacin (400

mg), der blev anvendt som aktiv, intern kontrol. En farmakokinetisk og –dynamisk model estimerede, at QTc-intervallet øges hos langsomme omsættere (manglende CYP2D6) behandlet med tolterodintartrat 2 mg 2 gange dagligt er sammenligneligt med det der er set hos hurtige omsættere, der modtager 4 mg tolterodintartrat 2 gange dagligt. Ved begge tolterodintartratdoser var der ingen forsøgspersoner, der oversteg 500 msek. for absolut QTcF eller 60 msek. for ændringen fra udgangsværdi der regnes for grænseværdier, hvor særlig opmærksomhed er påkrævet. Dosis på 4 mg 2 gange dagligt svarer til en maksimal plasmakoncentration (C_{max}) 3 gange større end den der opnås ved den højeste terapeutiske dosis af Detrusitol Retard depotkapsler.

Pædiatriske patienter:

Der er ikke vist effekt hos børn. Der blev udført 2 pædiatriske fase III, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg over 12 uger på børn med tolterodin depotkapsler. I alt 710 børn (486 fik tolterodin og 224 fik placebo) i alderen 5-10 år med øget vandladningsfrekvens og urgeinkontinens deltog. Der var ingen signifikant forskel mellem de to grupper i nogen af studierne med hensyn til ændring fra baseline af det samlede antal episoder pr. uge (se pkt. 4.8).

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetisk karakteristika specifikke for denne formulering:

Tolterodin depotkapsler giver en langsommere tolterodinabsorption sammenlignet med tolterodin tabletter. Som følge heraf ses maksimal serumkoncentration 4 (2-6) timer efter indtagelse af kapslerne. Halveringstiden for tolterodin som kapsler er ca. 6 timer hos hurtige omsættere og ca. 10 timer hos langsomme omsættere (som mangler CYP2D6). Steady state-koncentrationer nås inden for 4 dage efter indtagelse af kapslerne.

Kapslernes biotilgængelighed påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Absorption:

Efter oral indgift undergår tolterodin firstpass metabolisme i leveren katalyseret af CYP2D6, hvorved der dannes et 5-hydroxymethylderivat, som er en væsentlig farmakologisk ekvipotent metabolit.

Tolterodins absolutte biotilgængelighed er 17% hos hurtige omsættere (størstedelen af patienterne) og 65% hos langsomme omsættere (som mangler CYP2D6).

Fordeling:

Tolterodin og 5-hydroxymethylmetabolitten bindes primært til orosomucoid. De ubundne fraktioner er hhv. 3,7% og 36%. Tolterodins fordelingsvolumen er 113 l.

Elimination:

Efter oral indgift metaboliseres tolterodin hovedsagligt i leveren af det polymorfe enzym CYP2D6, hvorved 5-hydroxymethylmetabolitten dannes. Yderligere metabolisme fører til dannelsen af 5-carboxylsyre- og N-dealkyleret-5-carboxylsyremetabolitter, som udgør hhv. 51% og 29% af de genfundne metabolitter i urinen. En undergruppe (ca. 7%) af befolkningen mangler CYP2D6 aktivitet. Metabolismen af tolterodin hos disse personer (langsomme omsættere) sker som dealkylering via CYP3A4, hvorved N-dealkyleret tolterodin dannes. N-dealkyleret tolterodin bidrager ikke til den kliniske effekt. Den resterende del af befolkningen benævnes hurtige omsættere. Tolterodins systemiske clearance hos hurtige omsættere er ca. 30 l/t. Hos langsomme omsættere fører den nedsatte

clearance til signifikant højere tolterodinerumkoncentrationer (ca. 7 gange) og ubetydelige koncentrationer af 5-hydroxymethylmetabolitten ses.

5-hydroxymethylmetabolitten er farmakologisk aktiv og ækvipotent med tolterodin. På grund af tolterodins og 5-hydroxymethylmetabolittens forskellige proteinbindingskarakteristika, vil eksponeringen (AUC) af ubundet tolterodin hos langsomme omsættere være lig med den kombinerede eksponering af ubundet tolterodin og 5-hydroxymethylmetabolitten hos patienter med CYP2D6 aktivitet, når de to patientgrupper får den samme dosis. Sikkerhed, tolerance og klinisk respons er den samme uafhængig af fænotype.

Udskillelsen af radioaktivitet efter administration af [¹⁴C]-tolterodin er ca. 77% i urin og 17% i fæces. Mindre end 1% af dosis udskilles uomdannet og ca. 4% som 5-hydroxymethylmetabolitten. Den carboxylerede metabolit og den tilsvarende dealkylerede metabolit udgør hhv. 51% og 29% af den genfundne mængde i urinen.

Farmakokinetikken er lineær i det terapeutiske doseringsområde.

Specifikke patientgrupper:

Nedsat leverfunktion: Omtrent dobbelt så høj eksponering af ubundet tolterodin og 5-hydroxymethylmetabolitten ses hos patienter med levercirrhose (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Nedsat nyrefunktion: Den gennemsnitlige eksponering af ubundet tolterodin og 5-hydroxymethylmetabolitten er fordoblet hos patienter med svær nyreinsufficiens (inulin clearance GFR ≤ 30 ml/min). Plasmakoncentrationen af de andre metabolitter er tydeligt forøget (op til 12 gange) hos disse patienter. Den kliniske relevans af den forøgede eksponering af disse metabolitter er ukendt. Der er ingen data for patienter med mild til moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Pædiatriske patienter:

Voksne og unge eksponeres i samme grad for det aktive stof. Den gennemsnitlige eksponering for det aktive stof er cirka dobbelt så stor hos børn mellem 5-10 år som hos voksne (se pkt. 4.2 og 5.1).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksicitets-, genotoksicitets-, karcinogenicitets- og sikkerhedsfarmakologiske forsøg er der ikke observeret klinisk relevante virkninger udover dem, som har relation til lægemidlets farmakologiske virkning.

Reproduktionsforsøg er udført på mus og kaniner.

Tolterodin har ingen effekt på fertiliteten eller på reproduktionsevnen hos mus. Tolterodin forårsagede fosterdød og misdannelser ved plasmaeksponeringer (C_{max} eller AUC) 20 eller 7 gange højere end hos behandlede mennesker.

Der er ikke set misdannelser hos kaniner, men forsøgene blev udført ved 20 eller 3 gange højere plasmaeksponeringer (C_{max} eller AUC) end dem, der var forventet hos behandlede mennesker.

Tolterodin, samt dets aktive humane metabolitter, forlænger aktionspotentialets varighed (90% repolarisation) i Purkinjes tråde fra hund (14-75 gange det terapeutiske niveau) og blokerer K⁺-strømmen i klonede humane ether-a-go-related (hERG) gener (0,5-26,1 gange det terapeutiske niveau). Hos hunde er der set forlænget QT-interval efter indgift af

tolterodin og dets humane metabolitter (3,1-61,0 gange det terapeutiske niveau). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Depotkapslen indeholder:

Sukkersfærer (indeholdende saccharose og majsstivelse)

Hypromellose

Surelease E-7-9010 klar:

Ethylcellulose

Triglycerider, middelkædelængde

Oliesyre

Depotkapslens skal indeholder:

Gelatine

Trykkeblæk:

Shellak

Titandioxid, E171

Propylenglycol

Simeticon

Farvestoffer i den blå-grønne 2 mg depotkapsel:

Indigocarmin, E132

Gul jernoxid, E172

Titandioxid, E171

Farvestoffer i den blå 4 mg depotkapsel:

Indigocarmin, E132

Titandioxid, E171

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Beholdere: Opbevares i den originale beholder.

Blisterpakninger: Opbevar blisterkort i den originale ydre emballage.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Detrusitol Retard depotkapsler er pakket i enten blisterpakninger eller i beholdere.

Blisterpakningerne er lavet af PVC/PVDC og aluminiumsfolie med varmeseglet overtræk af PVDC. Beholderne er lavet af HDPE og er forsynet med LDPE-låg.

Pakningsstørrelser:

Detrusitol Retard depotkapsler 2 mg eller 4 mg findes i blisterpakninger med 7, 14, 28, 49, 84, 98 samt 280 kapsler og i beholdere med 30, 100 og 200 kapsler. Der findes hospitalsblisterpakninger med 80, 160 og 320 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 32467
4 mg: 32469

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21. august 2001

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. august 2016