****

 22. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Toldix, hårde depotkapsler, 2 mg (Nordic Prime)**

**0. D.SP.NR.**

 27880

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Toldix

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård depotkapsel indeholder 2 mg tolterodintartrat svarende til 1,37 mg tolterodin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 2 mg hård depotkapsel indeholder 32,70-34,50 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde depotkapsler (Nordic Prime)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Toldix er indiceret til symptomatisk behandling af urgeinkontinens og/eller hyppig vandladning og imperiøs vandladning, som forekommer hos patienter med overaktiv blære.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne (inklusive ældre)*

Den anbefalede dosering er 4 mg 1 gang daglig undtagen hos patienter med nedsat leverfunktion eller alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR ≤ 30 ml/min), hvor den anbefalede dosis er 2 mg 1 gang daglig (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). I tilfælde af generende bivirkninger kan dosis reduceres fra 4 mg til 2 mg 1 gang daglig.

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

*Pædiatrisk population*

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

Administration

De hårde depotkapsler kan tages med eller uden mad og skal sluges hele.

**4.3 Kontraindikationer**

Tolterodin er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Urinretention
* Ukontrolleret snævervinklet glaukom
* Myasthenia gravis
* Alvorlig colitis ulcerosa
* Toksisk megacolon

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tolterodin skal anvendes med forsigtighed hos 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

Gentagne totale daglige doser med konventionel tabletbehandling på 4 mg (terapeutisk) og 8 mg (supraterapeutisk) tolterodin 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, arytmi 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, interaktioner).

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

Hjælpestoffer

*Lactose*

Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. depotkapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig systemisk behandling med potente CYP3A4-hæmmere såsom makrolidantibiotika (erythromycin og clarithromycin), svampemidler (f.eks. ketoconazol og itraconazol) og antiproteaser anbefales ikke på grund af forhøjede tolterodin­serumkoncentrationer hos langsomme CYP2D6-omsættere med 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. Den nedsatte gastriske motilitet forårsaget af antimuskarine stoffer kan påvirke absorptionen af andre lægemidler.

Virkningen 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 kombinationskontraceptiva (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 Fertilitet, 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.

Tolterodin 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.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data fra fertilitetsforsøg.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Da dette lægemiddel 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.

Bivirkninger er anført nedenfor ud fra system organklasse og frekvens. Frekvenser er defineret som: meget almindelig (≥1/10) almindelig (≥1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Meget****alminde­lig (≥1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1000 til <1/100)** | **Ikke kendt****(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Infektioner og parasitære syg­domme |  | Sinusitis |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Ikke yderligere specificeret hypersensitivitet. | Anafylaktoide reaktioner |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Nervøsitet  | Konfusion, hallucinationer, desorientering |
| Nervesystemet |  | Svimmelhed, søvnighed, hovedpine | Paræstesi, nedsat hukommelse |  |
| Øjne |  | Tørre øjne, unormalt syn (inklusive unormal akkommoda-tion) |  |  |
| Øre og labyrint |  |  | Vertigo |  |
| Hjerte |  |  | Palpitationer, hjertesvigt, arytmi  | Takykardi |
| Vaskulære sygdomme |  |  |  | Hudrødmen |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Dyspepsi, obstipation, abdominal smerte, flatulens, diarré |  | Gastroesofageal refluks, opkastning |
| Hud og subkutane væv  |  |  |  | Angioødem, tør hud |
| Nyrer og urinveje |  | Dysuri | Urinretention |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | 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.

Pædiatrisk population

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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Den højeste dosis tolterodintartrat, 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 ekscitation) behandles med physostigmin
* Kramper eller udtalt ekscitation behandles med benzodiazepiner
* Respirationsinsufficiens behandles med kunstigt åndedræt
* Takykardi 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urogenitalsystem og kønshormoner, urologiske antispasmodica, ATC-kode: G04BD07.

Virkningsmekanisme

Tolterodin er en kompetitiv, specifik muskarin receptorantagonist med selektivitet for urinblæren frem for spytkirtler *in vivo*. En af tolterodins metabolitter (5-hydroxymethyl derivat) har en farmakologisk profil, der ligner modersubstansens. Denne metabolit bidrager signifikant til tolterodins terapeutiske virkning hos hurtige omsættere (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekt af behandlingen kan forventes inden for 4 uger.

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

Effekt af behandling med tolterodin depotkapsler 4 mg 1 gang daglig efter 12 uger sammenlignet med placebo. Absolut ændring og procentvis ændring i forhold til baseline. Behandlingsforskel tolterodin versus placebo: Least squares estimeret gennemsnitsændring og 95 % konfidensinterval.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | Tolterodin depottabletter 4 mg 1 gang daglig(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 tolterodin 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, inklusive 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 daglig og 4 mg 2 gange daglig som tolterodintartrat som konventionelle tabletter. Resultaterne (korrigeret for Fridericia) ved maksimal 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 daglig og 4 mg 2 gange daglig 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 daglig er sammenligneligt med det der er set hos hurtige omsættere, der modtager 4 mg tolterodintartrat 2 gange daglig. 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 daglig svarer til en maksimal plasmakoncentration (Cmax) 3 gange større end den der opnås ved den højeste terapeutiske dosis af Toldix 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.

Biotransformation

Efter oral indgift metaboliseres tolterodin udpræget i leveren. Den primære metaboliske proces medieres 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 tolterodinserumkoncentrationer (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.

Elimination

Udskillelsen af radioaktivitet efter administration af [14C]-tolterodin er ca. 77 % i urin og 17 % i fæces. Mindre end 1 % af dosis udskilles som uomdannet lægemiddel og ca. 4 % som 5-hydroxy-methylmetabolitten. 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 (insulin 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 Non-kliniske 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 (Cmax eller AUC) 20 eller 7 gange højere end hos behandlede mennesker.

Der er ikke set misdannelser hos kaniner, ved plasmaeksponeringer (Cmax eller AUC) der var 20 eller 3 gange højere end dem, der var forventet hos 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-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 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Polyvinylacetat

Povidon

Silica

Natriumlaurilsulfat

Docusatnatrium

Magnesiumstearat (E407b)

Hydroxypropylmethylcellulose

Kapsel
Indigo carmin (E132)

Titaniumdioxid (E171)

Gelatine

Quinolin gul (E104) - kun i 2 mg

Overtræk

Ethylcellulose

Triethylcitrat

Methacrylsyre – ethylacrylat copolymer

1,2-propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 73362

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-