

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tolterodine Retard Teva 4 mg gélules à libération prolongée

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule à libération prolongée contient 4 mg de tartrate de toltérodine, ce qui équivaut à 2,74 mg de toltérodine.

### Excipient à effet notable :

Chaque gélule à libération prolongée de 4 mg contient 65,41 à 68,99 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

La gélule à libération prolongée de 4 mg est une gélule en gélatine de taille 1, opaque bleu pâle/opaque bleu pâle, contenant quatre comprimés enrobés biconvexes, ronds et blancs.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Tolterodine Retard Teva est indiqué dans le traitement symptomatique de l'incontinence d'urgence et/ou de la pollakiurie et des urgences mictionnelles, pouvant survenir chez les patients ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes (y compris patients âgés) :*

La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour, sauf chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique ou une altération sévère de la fonction rénale ( $GFR \leq 30$  ml/min), chez qui la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.2). En cas d'effets indésirables gênants, la dose peut être réduite de 4 mg à 2 mg une fois par jour.

Réévaluer l'effet du traitement après 2 à 3 mois (voir rubrique 5.1).

##### *Population pédiatrique :*

L'efficacité de Tolterodine Retard Teva n'a pas été démontrée chez les enfants (voir rubrique 5.1). L'utilisation de Tolterodine Retard Teva est donc déconseillée chez les enfants.

#### Mode d'administration

Les gélules à libération prolongée peuvent se prendre avec ou sans nourriture et doivent s'avaler entières.

### 4.3 Contre-indications

Tolterodine est contre-indiqué en cas de:

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Rétention urinaire
- Glaucome à angle fermé non maîtrisé
- Myasthénie grave
- Colite ulcération sévère
- Mégacôlon toxique.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utiliser Tolterodine Retard Teva avec prudence en cas de

- Obstruction vésicale significative à risque de rétention urinaire
- Troubles obstructifs gastro-intestinaux, p. ex. sténose du pylore
- Insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2)
- Pathologie hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2)
- Neuropathie autonome
- Hernie hiatale
- Risque de réduction de la motilité gastro-intestinale

On a observé que l'administration orale répétée de doses quotidiennes totales de 4 mg (dose thérapeutique) et de 8 mg (dose suprathérapeutique) de toltérodine à libération immédiate induit un allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de ces résultats n'est pas claire et dépendra des facteurs de risque individuels du patient et des sensibilités présentes au moment donné.

Utiliser tolterodine avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que

- Allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT
- Troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie.
- Bradycardie
- Maladies cardiaques préexistantes significatives (c.-à-d. cardiomyopathie, ischémie myocardique, arythmies, insuffisance cardiaque congestive)
- Administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, incluant des anti-arythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide) et de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol).

C'est particulièrement le cas lorsqu'on prend des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 5.1).

Éviter un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5 Interactions).

Comme c'est le cas avec tous les traitements utilisés pour soulager les symptômes des urgences mictionnelles et de l'incontinence d'urgence, envisager les raisons organiques de l'urgence mictionnelle et de la pollakiurie avant de débiter le traitement.

## Excipients

### *Lactose*

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule à libération prolongée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Un traitement systémique concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que des antibiotiques macrolides (érythromycine et clarithromycine), des agents antifongiques (p. ex. kétoconazole et itraconazole) et des inhibiteurs de la protéase est déconseillé en raison de l'augmentation des concentrations sériques de toltérodine chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6, avec un risque (consécutif) de surdosage (voir rubrique 4.4).

Un traitement concomitant par d'autres médicaments possédant des propriétés antimuscariniques peut donner lieu à des effets thérapeutiques et indésirables plus prononcés. Inversement, l'administration concomitante d'agonistes des récepteurs cholinergiques de type muscarinique peut diminuer l'effet thérapeutique de la toltérodine. La diminution de motilité gastrique induite par les antimuscariniques peut modifier l'absorption d'autres médicaments.

La toltérodine peut diminuer l'effet des prokinétiques, tels que le métoclopramide et le cisapride.

Un traitement concomitant par fluoxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) n'induit aucune interaction cliniquement significative car la toltérodine et son métabolite CYP2D6-dépendant, la 5-hydroxyméthyl toltérodine, sont équipotents.

Des études d'interactions médicamenteuses n'ont révélé aucune interaction avec la warfarine ou les contraceptifs oraux combinés (éthinyloestradiol/lévonorgestrel).

Une étude clinique a indiqué que la toltérodine n'est pas un inhibiteur métabolique des CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ou 1A2. On ne s'attend donc à aucune augmentation des taux plasmatiques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes lorsqu'on les administre en association avec la toltérodine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de toltérodine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Par conséquent, l'utilisation de toltérodine est déconseillée pendant la grossesse.

### *Allaitement*

Chez l'être humain, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'excrétion de toltérodine dans le lait maternel. Éviter l'utilisation de toltérodine pendant l'allaitement.

### Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée issue d'études de fertilité.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Etant donné que ce médicament peut causer des troubles de l'accommodation et influencer le temps de réaction, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être négativement influencée.

## 4.8 Effets indésirables

En raison de son effet pharmacologique, la toltérodine peut induire des effets antimuscariniques légers à modérés, tels qu'une sécheresse buccale, une dyspepsie et une sécheresse oculaire.

Les réactions indésirables sont mentionnées ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  à  $1/1.000$ ), très rare ( $< 1/10.000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau ci-dessous présente les données obtenues avec la toltérodine au cours des études cliniques et au cours de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était une sécheresse buccale, qui est survenue chez 23,4 % des patients traités par toltérodine à libération prolongée et chez 7,7 % des patients sous placebo.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$ )	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>		Sinusite		
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité non spécifiée	Réactions anaphylactoïdes
<b>Affections psychiatriques</b>			Nervosité	Confusion, hallucinations, désorientation
<b>Affections du système nerveux</b>		Etourdissements, somnolence, céphalées	Paresthésies, troubles de la mémoire	
<b>Affections oculaires</b>		Sécheresse oculaire, anomalies de la vision (y compris troubles de l'accommodation)		
<b>Affections de</b>			Vertiges	

<b>l'oreille et du labyrinthe</b>				
<b>Affections cardiaques</b>			Palpitations, insuffisance cardiaque, arythmies	Tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>				Bouffées vasomotrices
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Sécheresse buccale	Dyspepsie, constipation, douleur abdominale, flatulence, diarrhée		Reflux gastro-œsophagien, vomissements
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				Angio-œdème, sécheresse cutanée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Dysurie	Rétention urinaire	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, œdème périphérique	Douleur thoracique	

Des cas d'aggravation des symptômes de démence (p. ex. confusion, désorientation, délire) ont été signalés après l'instauration d'une thérapie par toltérodine chez des patients prenant des inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement d'une démence.

#### Population pédiatrique

Au cours de deux études pédiatriques de phase III, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle sur une période de 12 semaines, au cours desquelles un total de 710 patients pédiatriques ont été recrutés, la proportion des patients ayant des infections des voies urinaires, une diarrhée et un comportement anormal, était plus élevée chez les patients traités par toltérodine que chez ceux sous placebo (infections des voies urinaires: toltérodine 6,8 %, placebo 3,6 %; diarrhée: toltérodine 3,3 %, placebo 0,9 %; comportement anormal: toltérodine 1,6 %, placebo 0,4 %) (voir rubrique 5.1).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### 4.9 Surdosage

La dose la plus élevée de tartrate de toltérodine administrée à des volontaires humains est de 12,8 mg sous la forme d'une dose unique. Les effets indésirables les plus sévères observés étaient des troubles de l'accommodation et des difficultés mictionnelles.

En cas de surdosage en toltérodine, réaliser un lavage gastrique et administrer du charbon activé. Traiter les symptômes de la manière suivante:

- Effets anticholinergiques centraux sévères (p. ex. hallucinations, excitation sévère): traiter par physostigmine
- Convulsions ou excitation prononcée: traiter par benzodiazépines
- Insuffisance respiratoire: traiter par ventilation artificielle
- Tachycardie: traiter par bêtabloquants
- Rétention urinaire: traiter par mise en place d'une sonde
- Mydriase: traiter avec des gouttes ophtalmiques de pilocarpine et/ou placer le patient dans une pièce sombre

Un allongement de l'intervalle QT a été observé en cas d'administration d'une dose quotidienne totale de 8 mg de toltérodine à libération immédiate (soit deux fois la dose quotidienne recommandée pour la formulation à libération immédiate et trois fois l'exposition maximale pour la formulation de gélules à libération prolongée), administrée pendant quatre jours. En cas de surdosage en toltérodine, prendre les mesures de soutien standard pour la prise en charge d'un allongement de l'intervalle QT.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Système urogénital et hormones sexuelles.

Sous-classe pharmacothérapeutique: Antispasmodiques urinaires

**Code ATC:** G04B D07

#### Mécanisme d'action

La toltérodine est un antagoniste compétitif et spécifique des récepteurs muscariniques et présente une sélectivité *in vivo* plus élevée pour la vessie que pour les glandes salivaires. Un des métabolites de la toltérodine (le dérivé 5-hydroxyméthyl) présente un profil pharmacologique similaire à celui de la molécule mère. Chez les métaboliseurs rapides, ce métabolite contribue de manière significative à l'effet thérapeutique (voir rubrique 5.2).

#### Efficacité et sécurité cliniques

On peut s'attendre à la survenue de l'effet thérapeutique dans les 4 semaines suivant le début du traitement.

Au cours d'un programme de phase III, le critère d'évaluation primaire était la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par semaine, et les critères d'évaluation secondaires étaient la réduction du nombre de mictions par 24 heures et l'augmentation du volume moyen émis par miction. Ces paramètres sont présentés dans le tableau suivant.

Effet du traitement par une dose de 4 mg de Tolterodine Retard Teva une fois par jour, après 12 semaines, par rapport au placebo. Variation absolue et pourcentage de variation par rapport à l'état initial. Différence de traitement entre la toltérodine et le placebo: estimation de la variation moyenne et de l'intervalle de confiance à 95 % selon la méthode des moindres carrés.

	<b>Tolterodine Retard Teva 4 mg une fois par jour (n=507)</b>	<b>Placebo (n=508)</b>	<b>Différence de traitement par rapport au placebo : Variation moyenne et IC à 95 %</b>	<b>Signification statistique par rapport au placebo (valeur p)</b>
Nombre d'épisodes d'incontinence par semaine	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2 ; -2,5)*	< 0,001
Nombre de mictions par 24 heures	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0 ; -0,2)	0,005
Volume moyen émis par miction (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (14 ; 26)	< 0,001

\*) intervalle de confiance à 97,5 % selon la méthode de Bonferroni

Après 12 semaines de traitement, 23,8 % (121/507) des patients du groupe Tolterodine Retard Teva 4 mg et 15,7 % (80/508) des patients du groupe placebo ont rapporté qu'ils n'avaient subjectivement aucun problème vésical ou que des problèmes minimes.

L'effet de la toltérodine a été évalué chez des patients ayant subi une évaluation urodynamique à l'état initial. En fonction du résultat de cet examen urodynamique, ils ont été répartis dans un groupe urodynamique positif (urgences motrices) ou dans un groupe urodynamique négatif (urgences sensorielles). Au sein de chaque groupe, les patients ont été randomisés pour recevoir la toltérodine ou le placebo. L'étude n'a pu fournir aucune preuve évidente que la toltérodine exerçait des effets supérieurs à ceux du placebo chez les patients ayant des urgences sensorielles.

Les effets cliniques de la toltérodine sur l'intervalle QT ont été étudiés à l'aide d'ECG réalisés chez plus de 600 patients traités, dont des patients âgés et des patients ayant une pathologie cardiovasculaire préexistante. Les modifications de l'intervalle QT ne différaient pas de manière significative entre les groupes de traitement et le placebo.

Les effets de la toltérodine sur l'allongement de l'intervalle QT ont été davantage étudiés chez 48 volontaires sains de sexe masculin et féminin, âgés de 18 à 55 ans. Les sujets ont reçu des doses de 2 mg et 4 mg deux fois par jour de toltérodine à libération immédiate. Aux concentrations maximales de toltérodine (1 heure), les résultats (corrigés selon Fridericia) ont révélé des allongements moyens de l'intervalle QTc de 5,0 et 11,8 msec pour des doses de toltérodine de respectivement 2 mg deux fois par jour et 4 mg deux fois par jour, et de 19,3 msec pour la moxifloxacine (400 mg), qui était utilisée comme témoin interne actif. Un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique a estimé que chez les métaboliseurs lents (dépourvus de CYP2D6) traités par une dose de 2 mg de toltérodine deux fois par jour, l'allongement de l'intervalle QTc était comparable à celui observé chez les métaboliseurs rapides recevant une dose de 4 mg deux fois par jour. Pour les deux doses de toltérodine et indépendamment de leur profil métabolique, aucun sujet ne dépassait les valeurs de 500 msec pour l'intervalle QTcF absolu ou de 60 msec pour la variation par rapport à l'état initial, qui sont des valeurs considérées comme étant les valeurs limites spécifiques. La dose de 4 mg deux fois par jour correspond à une exposition maximale (C<sub>max</sub>), qui est trois fois plus élevée que celle obtenue avec la dose thérapeutique la plus élevée de Tolterodine Retard Teva 4 mg gélules.

Population pédiatrique

L'efficacité n'a pas été démontrée au sein de la population pédiatrique. Deux études pédiatriques de phase 3, randomisées et contrôlées par placebo ont été réalisées en double aveugle durant une période de 12 semaines en utilisant des gélules à libération prolongée de toltérodine. Un total de 710 patients pédiatriques (486 sous toltérodine et 224 sous placebo), âgés de 5 à 10 ans et présentant une pollakiurie et une incontinence d'urgence ont été étudiés. Au cours de ces deux études, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant les variations par rapport à l'état initial du nombre total d'épisodes d'incontinence/semaine (voir rubrique 4.8).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Propriétés pharmacocinétiques spécifiques pour cette formulation :*

La toltérodine en gélules à libération prolongée subit une absorption plus lente que la toltérodine en comprimés à libération immédiate. Par conséquent, les concentrations sériques maximales sont atteintes 4 (2 à 6) heures après l'administration des gélules. La demi-vie apparente de la toltérodine administrée en gélules est de respectivement environ 6 heures et 10 heures chez les métaboliseurs rapides et lents (dépourvus de CYP2D6). Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 4 jours suivant l'administration des gélules.

La prise d'aliments n'a aucun effet sur la biodisponibilité des gélules.

### *Absorption :*

Après administration orale, la toltérodine subit un métabolisme de premier passage hépatique, catalysé par le CYP2D6, ce qui induit la formation du dérivé 5-hydroxyméthyl, un métabolite majeur pharmacologiquement équivalent.

La biodisponibilité absolue de la toltérodine est de 17 % chez les métaboliseurs rapides, qui représentent la majorité des patients, et de 65 % chez les métaboliseurs lents (dépourvus de CYP2D6).

### *Distribution :*

La toltérodine et son métabolite 5-hydroxyméthyl se lient essentiellement à l'orosomucoïde. Les fractions non liées représentent respectivement 3,7% et 36%. Le volume de distribution de la toltérodine est de 113 litres.

### *Biotransformation :*

Après administration orale, la toltérodine est entièrement métabolisée au niveau du foie. La principale voie métabolique s'effectue par l'intermédiaire de l'enzyme polymorphe CYP2D6 et donne lieu à la formation du métabolite 5-hydroxyméthyl. La poursuite du métabolisme conduit à la formation des métabolites acide 5-carboxylique et acide 5-carboxylique N-désalkylé, qui représentent respectivement 51% et 29% des métabolites présents dans les urines. Une partie de la population (environ 7%) est dépourvue d'activité CYP2D6. La voie métabolique identifiée chez ces individus (métaboliseurs lents) consiste en une désalkylation par l'intermédiaire du CYP3A4 en toltérodine N-désalkylée, qui ne contribue pas à l'effet clinique. Le reste de la population se compose de métaboliseurs rapides. Chez les métaboliseurs rapides, la clairance systémique de la toltérodine est d'environ 30 l/h. Chez les métaboliseurs lents, la clairance réduite donne lieu à des concentrations sériques de toltérodine significativement plus importantes (environ 7 fois plus élevées), et on observe des concentrations négligeables du métabolite 5-hydroxyméthyl.

Le métabolite 5-hydroxyméthyl est pharmacologiquement actif et équivalent avec la toltérodine. En raison des différences entre la toltérodine et le métabolite 5-hydroxyméthyl concernant les caractéristiques de liaison aux protéines, chez les métaboliseurs lents, l'exposition (ASC) à la toltérodine non liée est similaire à l'exposition combinée à la toltérodine non liée et au métabolite 5-

hydroxyméthyl chez les patients possédant une activité CYP2D6 et recevant le même schéma thérapeutique. La sécurité, la tolérance et la réponse clinique sont similaires, indépendamment du phénotype.

*Elimination :*

Après l'administration de toltérodine marquée au [<sup>14</sup>C], l'excrétion de radioactivité est d'environ 77% dans les urines et 17% dans les selles. Moins de 1% de la dose se retrouve sous forme inchangée et environ 4% sous forme du métabolite 5-hydroxyméthyl. Le métabolite carboxylé et le métabolite désalkylé correspondant représentent respectivement environ 51% et 29% de l'excrétion urinaire.

La pharmacocinétique est linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques.

*Groupes de patients spécifiques:*

Patients ayant une insuffisance hépatique:

Chez les sujets ayant une cirrhose hépatique, on observe une exposition environ deux fois plus élevée à la toltérodine non liée et au métabolite 5-hydroxyméthyl (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients ayant une insuffisance rénale:

L'exposition moyenne à la toltérodine non liée et à son métabolite 5-hydroxyméthyl est deux fois plus élevée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de l'inuline GFR ≤ 30 ml/min). Les taux plasmatiques des autres métabolites augmentaient nettement (jusqu'à 12 fois) chez ces patients. On ignore la pertinence clinique de cette exposition accrue à ces métabolites. Il n'existe aucune donnée en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

*Population pédiatrique*

L'exposition à la fraction active par mg dose est similaire chez les adultes et les adolescents. L'exposition moyenne à la fraction active par mg dose est environ 2 fois plus élevée chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, par rapport aux adultes (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Au cours des études de toxicité, de génotoxicité, de carcinogénicité et de pharmacologie de sécurité, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé en dehors des effets liés à l'action pharmacologique du médicament.

Des études sur les fonctions de reproduction ont été réalisées chez la souris et le lapin.

Chez la souris, la toltérodine n'exerçait aucun effet sur la fertilité ou les fonctions de reproduction. La toltérodine induisait un décès et des malformations chez l'embryon, à des expositions plasmatiques (C<sub>max</sub> ou ASC) 20 ou 7 fois supérieures à celles observées au cours du traitement chez l'être humain.

Chez le lapin, aucune malformation n'a été observée à une exposition plasmatique (C<sub>max</sub> ou ASC) 20 ou 3 fois supérieures à celle attendue au cours du traitement chez l'être humain.

La toltérodine et ses métabolites actifs chez l'être humain prolongent la durée du potentiel d'action (90 % de repolarisation) au niveau des fibres de Purkinje chez le chien (14 à 75 fois les taux thérapeutiques) et bloquent le courant K<sup>+</sup> dans les canaux clonés apparentés au gène humain « éther-à-go-go » (gène hERG) (0,5 à 26,1 fois les taux thérapeutiques). Chez le chien, un allongement de

l'intervalle QT a été observé après l'administration de toltérodone et de ses métabolites humains (3,1 à 61,0 fois les taux thérapeutiques). On ignore la pertinence clinique de ces observations.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline

Acétate de (poly)vinyle  
Povidone  
Silice  
Laurylsulfate de sodium  
Docusate de sodium  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Hydroxypropylméthylcellulose

Composition de la gélule:

- Carmin d'indigo (E132)
- Dioxyde de titane (E171)
- Gélatine

Enrobage constitué de:

- Ethylcellulose
- Citrate de triéthyle
- Copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle
- 1,2-Propylène glycol

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

Flacon en PEHD: La durée de conservation après la première ouverture est de 200 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette

Une boîte en carton contenant le nombre adéquat de plaquettes transparentes en PVC/PE/PVDC/feuillet d'aluminium et une notice d'utilisation.

#### Flacon en PEHD

Une boîte en carton contenant un flacon en PEHD blanc et opaque contenant le nombre adéquat de gélules, muni d'un bouchon à visser, et une notice d'utilisation.

Emballages sous plaquettes contenant: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 80, 84, 90, 98, 100, 160, 200, 280 gélules à libération prolongée.

Flacons contenant: 30, 60, 100, 200 gélules à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

#### **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Plaquette: BE426027

Flacon: BE426036

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 10/08/2012

Date de dernier renouvellement : 28/02/2018

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation : 12/2025