

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolterodine Retard Teva 4 mg harde capsules met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén harde capsule met verlengde afgifte bevat 4 mg tolterodinetartraat, overeenkomend met 2,74 mg tolterodine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule met verlengde afgifte 4 mg bevat 65,41 - 68,99 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte

De harde capsule met verlengde afgifte van 4 mg, is een ondoorschijnend lichtblauwe/doorschijnend lichtblauwe harde gelatinecapsule, maat 1, die vier witte, ronde, dubbelbolle omhulde tabletten bevat.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Tolterodine Retard Teva is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van aandrangincontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie, zoals kan voorkomen bij patiënten met een overactieve blaas syndroom.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen (met inbegrip van ouderen):*

De aanbevolen dosering is 4 mg eenmaal per dag, behalve bij patiënten met een verstoorde leverfunctie of een ernstig verstoorde nierfunctie ( $GFR \leq 30$  ml/min), voor wie de aanbevolen dosering 2 mg eenmaal per dag is (zie rubrieken 4.4 en 5.2). In geval van storende bijwerkingen kan de dosis worden verlaagd van 4 mg tot 2 mg eenmaal per dag.

Het effect van de behandeling dient te worden geëvalueerd na 2-3 maanden (zie rubriek 5.1).

*Pediatrische patiënten:*

De doeltreffendheid van Tolterodine Retard Teva is niet aangetoond bij kinderen (zie rubriek 5.1). Daarom wordt Tolterodine Retard Teva niet aanbevolen voor kinderen.

#### Wijze van toediening

De harde capsules met verlengde afgifte kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel en moeten in hun geheel worden ingeslikt.

### 4.3 Contra-indicaties

Tolterodine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Urineretentie
- Ongecontroleerd nauwekamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- Ernstige colitis ulcerosa
- Toxische megacolon.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met

- Significante blaasobstructie met het risico op urineretentie
- Gastro-intestinale obstructies, zoals pylorusstenose
- Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- Leveraandoening (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- Autonome neuropathie
- Hiatushernia
- Risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit.

Meervoudige orale totale dagelijkse doseringen van tolterodine 4 mg (therapeutisch) en 8 mg (supratherapeutisch) met onmiddellijke afgifte bleken het QTc-interval te verlengen (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze bevindingen is onduidelijk, en hangt af van de aanwezige risicofactoren en vatbaarheid van de individuele patiënt.

Voorzichtigheid is geboden als tolterodine wordt gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor verlenging van het QT-interval met inbegrip van

- Congenitale of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval
- Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie
- Bradycardie
- Relevante bestaande hartaandoeningen (zoals cardiomyopathie, myocardischemie, aritmie, congestief hartfalen)
- Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, met inbegrip van antiaritmica van klasse IA (zoals kinidine, procaïnamide) en klasse III (zoals amiodaron, sotalol).

Dit geldt vooral bij gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5, Interacties).

Zoals bij alle behandelingen van symptomen van verhoogde aandrang en aandrangincontinentie dient voorafgaand aan de behandeling onderzoek verricht te worden naar organische oorzaken van de verhoogde aandrang en mictiefrequentie.

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

##### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige systemische behandeling met krachtige CYP3A4-remmers zoals macrolide antibiotica (erythromycine en clarithromycine), antimycotica (zoals ketoconazol en itraconazol) en proteaseremmers wordt niet aanbevolen, vanwege de verhoogde serumconcentraties van tolterodine bij trage metabolisierders van CYP2D6 en het (daaruit voortkomende) risico op overdosering (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige medicatie met andere geneesmiddelen die antimuscarinerge eigenschappen hebben, kan leiden tot een meer uitgesproken therapeutisch effect en meer bijwerkingen. Omgekeerd kan het therapeutische effect van tolterodine verlaagd worden door gelijktijdige toediening van muscarinerge cholinerge receptoragonisten. De beperking van de maagmotiliteit veroorzaakt door antimuscarinica kan de absorptie van andere geneesmiddelen verstoren.

Het effect van prokinetica zoals metoclopramide en cisapride kan worden verlaagd door tolterodine.

Gelijktijdige behandeling met fluoxetine (een krachtige CYP2D6-remmer) leidt niet tot een klinisch significante interactie, aangezien tolterodine en zijn CYP2D6-afhankelijke metaboliet, 5-hydroxymethyltolterodine, equipotent zijn.

Onderzoek naar geneesmiddeleninteractie heeft geen interactie met warfarine of gecombineerde orale anticonceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel) aangetoond.

Een klinisch onderzoek heeft aangetoond dat tolterodine geen metabole remmer is van CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 of 1A2. Daarom worden geen verhoogde plasmaspiegels verwacht van geneesmiddelen die door deze isozymen worden gemetaboliseerd bij gebruik in combinatie met tolterodine.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van tolterodine bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Daarom wordt tolterodine niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

##### *Borstvoeding*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van tolterodine in de moedermelk bij de mens. Tolterodine moet worden vermeden tijdens de periode van borstvoeding.

##### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen gegevens van vruchtbaarheidsonderzoeken beschikbaar.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Aangezien dit geneesmiddel accommodatiestoornissen kan veroorzaken en het reactievermogen kan beïnvloeden, kan het een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Vanwege het farmacologische effect van tolterodine kan het lichte tot matige antimuscarinerge effecten veroorzaken, zoals een droge mond, dyspepsie en droge ogen.

De bijwerkingen worden hieronder vermeld, per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De tabel hieronder toont de gegevens die in klinisch onderzoek en uit postmarketing ervaring met tolterodine zijn verkregen. De meest gemelde bijwerking was een droge mond, die voorkwam bij 23,4% van de patiënten die behandeld werden met tolterodine met verlengde afgifte en bij 7,7% van de patiënten die behandeld werden met placebo.

Systeem/orgaanklasse	<b>Zeer vaak</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Vaak</b> ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	<b>Soms</b> ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Sinusitis		
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoeligheid, niet anders gespecificeerd	Anafylactoïde reacties
<b>Psychische stoornissen</b>			Zenuwachtigheid	Verwarring, hallucinaties, desoriëntatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Paresthesie, geheugenverlies	
<b>Oogaandoeningen</b>		Droge ogen, abnormaal gezichtsvermogen (met inbegrip van abnormale accommodatie)		
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Vertigo	
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen, hartfalen, aritmie	Tachycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>				Flushing
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Droge mond	Dyspepsie, constipatie, buikpijn, flatulentie, diarree		Gastro-oesofageale reflux, braken
<b>Huid- en</b>				Angio-oedeem,

<b>onderhuidaandoeningen</b>				droge huid
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Dysurie	Urineretentie	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, perifeer oedeem	Pijn op de borst	

Er zijn gevallen van verergerde symptomen van dementie (zoals verwardheid, desoriëntatie, wanen) gemeld na het starten met een behandeling met tolterodine bij patiënten die cholinesteraseremmers gebruikten voor de behandeling van dementie.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij twee pediatrie gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken in fase III gedurende 12 weken, waaraan in totaal 710 pediatrie patiënten deelnamen, was het percentage patiënten met urineweginfecties, diarree en abnormaal gedrag hoger bij degenen die tolterodine gebruikten dan bij de placebogroep (urineweginfectie: tolterodine 6,8%, placebo 3,6%; diarree: tolterodine 3,3%, placebo 0,9%; abnormaal gedrag: tolterodine 1,6%, placebo 0,4%) (zie rubriek 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, B-1000 Brussel Madou - Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

De hoogste dosis tolterodinetartraat die aan menselijke vrijwilligers is toegediend, is 12,8 mg als enkelvoudige dosis van de toedieningsvorm met onmiddellijke afgifte. De ernstigste bijwerkingen waren accommodatie- en mictiestoornissen.

Bij overdosering met tolterodine dient een maagspoeling te worden uitgevoerd en geactiveerde kool toegediend. Behandel symptomen als volgt:

- Ernstige centrale anticholinergische effecten (zoals hallucinaties, ernstige excitatie): behandelen met fysostigmine
- Convulsies of uitgesproken excitatie: behandelen met benzodiazepinen
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen met kunstmatige beademing
- Tachycardie: behandelen met bètablokkers
- Urineretentie: behandelen met katheterisatie
- Mydriase: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of de patiënt in een donkere kamer plaatsen

Een verlenging in het QT-interval werd waargenomen bij een totale dagelijkse dosis van 8 mg tolterodine met onmiddellijke afgifte (tweemaal de aanbevolen dagelijkse dosis van de toedieningsvorm met onmiddellijke afgifte en gelijkwaardig aan drie keer de maximale blootstelling voor de toedieningsvorm van capsules met verlengde afgifte) toegediend gedurende vier dagen. Bij overdosering met tolterodine dienen de standaard ondersteunende maatregelen voor de behandeling van een verlengd QT-interval worden genomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Urinewegstelsel en geslachtshormonen

Farmacotherapeutische subcategorie: Urinaire antispasmodica

**ATC-code:** G04B D07

### Werkingsmechanisme

Tolterodine is een competitieve, specifieke muscarinerge receptorantagonist met in vivo een hogere selectiviteit voor de urineblaas dan voor de speekselklieren. Een van de tolterodinemetabolieten (de 5-hydroxymethyl derivaat) vertoont een farmacologisch profiel dat lijkt op dat van de moederverbinding. Bij snelle metaboliseerders draagt deze metaboliet significant bij aan het therapeutische effect (zie rubriek 5.2).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van de behandeling kan worden verwacht binnen 4 weken.

In het fase III-programma was het primaire eindpunt de verlaging van het aantal episoden van incontinentie per week en de secundaire eindpunten waren verlaging van het aantal micties per 24 uur en verhoging van het gemiddelde geloosde volume per mictie. Deze parameters worden gepresenteerd in de volgende tabel.

Effect van de behandeling met Tolterodine Retard Teva 4 mg eenmaal per dag na 12 weken, vergeleken met placebo. Absolute verandering en procentuele verandering ten opzichte van de beginwaarden. Behandelingsverschil tolterodine vs. placebo: geschatte gemiddelde verandering (kleinste kwadratenmethode) en 95% betrouwbaarheidsinterval.

	<b>Tolterodine Retard Teva 4 mg eenmaal per dag (n = 507)</b>	<b>Placebo (n = 508)</b>	<b>Behandelingsverschil vs. placebo: gemiddelde verandering en 95% BI</b>	<b>Statistisch significant vs. placebo (p-waarde)</b>
Aantal incontinentie-episoden per week	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Aantal micties per 24 uur	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Gemiddeld geloosd volume per mictie (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

\*) 97,5% betrouwbaarheidsinterval overeenkomstig Bonferroni

Na 12 weken behandeling meldde 23,8% (121/507) in de groep die Tolterodine Retard Teva 4 mg had gekregen en 15,7% (80/508) in de placebogroep dat ze subjectief gezien geen of minimale blaasproblemen hadden.

Het effect van tolterodine werd geëvalueerd bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek urodynamisch waren onderzocht en die, afhankelijk van de urodynamische uitkomsten, waren toegewezen aan een urodynamisch positieve (motorische verhoogde aandrang) of urodynamisch negatieve (sensorische verhoogde aandrang) groep. Binnen elke groep werden de patiënten gerandomiseerd naar tolterodine of naar placebo. Het onderzoek leverde geen overtuigend bewijs dat tolterodine bij patiënten met sensorische verhoogde aandrang meer effect had dan placebo.

De klinische effecten van tolterodine op het QT-interval werden bestudeerd met behulp van ECGs van meer dan 600 behandelde patiënten, inclusief ouderen en patiënten met een bestaande cardiovasculaire aandoening. Er waren geen significante verschillen in de veranderingen in het QT-interval tussen de placebogroepen en de behandelde groepen.

Het effect van tolterodine op de QT-verlenging werd verder onderzocht bij 48 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van 18-55 jaar. De proefpersonen kregen tweemaal daags 2 mg en 4 mg tolterodine in de toedieningsvorm met onmiddellijke afgifte. De uitkomsten (gecorrigeerd voor Fridericia) bij maximale tolterodineconcentraties (na 1 uur) lieten een gemiddelde toename van het QTc-interval zien van respectievelijk 5,0 en 11,8 msec bij tolterodinedoses van 2 mg tweemaal daags en 4 mg tweemaal daags, en 19,3 msec bij moxifloxacin (400 mg), dat gebruikt werd als actieve interne controle. Met behulp van een farmacokinetisch/farmacodynamisch model werd geschat dat de toename van het QTc-interval bij trage metaboliseerders (zonder CYP2D6) die tweemaal daags 2 mg tolterodine kregen, vergelijkbaar is met de toename die werd waargenomen bij snelle metaboliseerders die tweemaal daags 4 mg kregen. Bij beide doses tolterodine overschreed geen van de proefpersonen, ongeacht hun metabole profiel, de 500 msec voor de absolute QTcF of de 60 msec verandering ten opzichte van de uitgangssituatie, die worden beschouwd als de meest relevante drempelwaarden. De maximale blootstelling (C<sub>max</sub>) bij de dosis van 4 mg tweemaal daags is drie keer hoger dan de blootstelling die wordt verkregen met de hoogste therapeutische dosering van Tolterodine Retard Teva 4 mg capsules.

#### Pediatrische patiënten

De doeltreffendheid bij pediatrische patiënten is niet aangetoond. Er zijn twee gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken in fase III van 12 weken uitgevoerd met tolterodine capsules met verlengde afgifte. In totaal werden 710 pediatrische patiënten (486 op tolterodine en 224 op placebo) van 5-10 jaar met toegenomen mictiefrequentie en aandrangincontinentie onderzocht. In geen van beide onderzoeken werd een significant verschil tussen de twee groepen waargenomen met betrekking tot een verandering ten opzichte van het uitgangspunt in het totale aantal incontinentie-episoden per week (zie rubriek 4.8).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Farmacokinetische kenmerken specifiek voor deze toedieningsvorm:*

Tolterodine harde capsules met verlengde afgifte geven een minder snelle absorptie van tolterodine dan de tabletten met onmiddellijke afgifte. Het gevolg daarvan is dat de maximale concentratie in het serum wordt waargenomen 4 (2-6) uur na toediening van de capsules. De schijnbare halfwaardetijd voor tolterodine gegeven als capsule is ongeveer 6 uur bij snelle en ongeveer 10 uur bij trage metaboliseerders (zonder CYP2D6). De evenwichtstoestand wordt bereikt binnen 4 dagen na toediening van de capsules.

Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van de capsules.

### *Absorptie:*

Na orale toediening ondergaat tolterodine onder invloed van CYP2D6 een first-pass metabolisme in de lever, wat leidt tot de vorming van het 5-hydroxymethyl derivaat, een belangrijke, farmacologisch equipotente metaboliet.

De absolute biologische beschikbaarheid van tolterodine is 17% bij snelle metaboliseerders, het merendeel van de patiënten, en 65% bij trage metaboliseerders (zonder CYP2D6).

### *Distributie:*

Tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet binden hoofdzakelijk aan het orosomucoïd. De ongebonden fracties bedragen respectievelijk 3,7% en 36%. Het distributievolume van tolterodine is 113 l.

### *Biotransformatie:*

Tolterodine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever na orale toediening. De primaire metabole route wordt gemedieerd door het polymorfe enzym CYP2D6 en leidt tot de vorming van de 5-hydroxymethylmetaboliet. Verdere metabolisering leidt tot de vorming van de 5-carboxylzuur- en N-gedealkyleerde 5-carboxylzuurmetabolieten, die verantwoordelijk zijn voor resp. 51% en 29% van de in de urine teruggevonden metabolieten. Een klein gedeelte (ongeveer 7%) van de bevolking vertoont geen CYP2D6-activiteit. De metabole afbraakroute bij deze personen (trage metaboliseerders) is dealkylering via CYP3A4 tot N-gedealkyleerde tolterodine, dat niet bijdraagt aan het klinische effect. De rest van de bevolking behoort tot de snelle metaboliseerders. De systemische klaring van tolterodine bij snelle metaboliseerders is circa 30 l/u. Bij trage metaboliseerders leidt de verminderde klaring tot significant hogere serumconcentraties van tolterodine (ongeveer 7 keer zo hoog), en worden verwaarloosbare concentraties van de 5-hydroxymethylmetaboliet waargenomen.

De 5-hydroxymethylmetaboliet is farmacologisch actief en is equipotent aan tolterodine. Vanwege de verschillen in eiwitbinding tussen tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet is de blootstelling (AUC) van ongebonden tolterodine bij trage metaboliseerders dezelfde als de gecombineerde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet bij patiënten met CYP2D6-activiteit bij hetzelfde doseringsschema. De veiligheid, verdraagbaarheid en klinische respons zijn hetzelfde, ongeacht het fenotype.

#### *Eliminatie:*

De uitscheiding van radioactiviteit na toediening van [14C]-tolterodine is ongeveer 77% in urine en 17% in feces. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt teruggevonden als onveranderd geneesmiddel, en ongeveer 4% als de 5-hydroxymethylmetaboliet. De gecarboxyleerde metaboliet en de overeenkomstige gedealkyleerde metaboliet zijn verantwoordelijk voor respectievelijk 51% en 29% van wat in de urine wordt teruggevonden.

De farmacokinetiek is lineair in het therapeutische doseringsbereik.

#### *Specifieke patiëntenpopulaties:*

##### *Patiënten met leverinsufficiëntie:*

Bij personen met levercirrose (zie rubrieken 4.2 en 4.4) is de blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet ongeveer tweemaal zo hoog.

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie:*

De gemiddelde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet is verdubbeld bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (inulineklaring GFR  $\leq$  30 ml/min). De plasmaconcentraties van andere metabolieten waren aanzienlijk verhoogd (tot 12 keer) bij deze patiënten. De klinische relevantie van de verhoogde blootstelling aan deze metabolieten is onbekend. Er zijn geen gegevens over patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

##### *Pediatrische patiënten*

De blootstelling aan het actieve deel per mg van de dosis is gelijk bij volwassenen en jongeren. De gemiddelde blootstelling aan het actieve deel per mg van de dosis is ongeveer tweemaal zo hoog bij kinderen van 5-10 jaar als bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij onderzoek naar de toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit en de farmacologische veiligheid werden geen klinisch relevante effecten waargenomen, behalve degene die verband hielden met het farmacologische effect van het geneesmiddel.

Bij muizen en konijnen is onderzoek gedaan naar de reproductietoxiciteit.



Bij muizen had tolterodine geen effect op de fertiliteit of de voortplantingsfunctie. Tolterodine veroorzaakte embryonale sterfte en misvormingen bij blootstelling in het plasma ( $C_{max}$  of AUC) die resp. 20 of 7 keer hoger was dan die bij behandelde mensen.

Bij konijnen werden geen misvormingen waargenomen bij een blootstelling in het plasma ( $C_{max}$  of AUC) die resp. 20 of 3 maal zo hoog was als wat bij behandelde mensen wordt verwacht.

Zowel tolterodine als zijn actieve humane metaboliet verlengt de duur van de actiepotiaal (90% repolarisatie) bij purkinjevezels van de hond (14-75 keer de therapeutische spiegel), en ze blokkeren de K<sup>+</sup>-stroom bij gekloonde humane 'ether-ago-go-related gene' (hERG)-kanalen (0,5-26,1 keer de therapeutische spiegels). Bij honden werd een verlenging van het QT-interval waargenomen na toediening van tolterodine en zijn humane metabolieten (3,1-61,0 maal de therapeutische spiegels). De klinische relevantie van deze waarnemingen is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose

Poly(vinylacetaat)  
Povidon  
Siliciumdioxide  
Natriumlaurylsulfaat  
Natriumdocusaat  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Hydroxypropylmethylcellulose

Samenstelling capsule:

- Indigokarmijn (E132)
- Titaandioxide (E171)
- Gelatine

Omhulling bestaande uit:

- Ethylcellulose
- Triethylcitraat
- Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer
- 1,2-propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid:**

2 jaar

HDPE fles: de houdbaarheid na opening is 200 dagen

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking:

Een kartonnen verpakking bevat het geschikte aantal blisterverpakkingen van transparant PVC/PE/PVDC-aluminiumfolie en een bijsluiter.

HDPE fles:

Een kartonnen doos met een witte ondoorschijnende HDPE-fles met het geschikte aantal capsules met schroefdop en bijsluiter.

Blisterverpakkingen met: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 80, 84, 90, 98, 100, 160, 200 en 280 capsules met verlengde afgifte.

Flessen met: 30, 60, 100 en 200 harde capsules met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Blisterverpakking: BE426027

Fles: BE426036

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/08/2012

Datum van laatste verlenging: 28/02/2018

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 11/2020

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2020