

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Urolina 2 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

Urolina 4 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule met verlengde afgifte, hard bevat 2 mg tolterodinetartraat, wat equivalent is aan 1,37 mg tolterodine.

Eén capsule met verlengde afgifte, hard bevat 4 mg tolterodinetartraat, wat equivalent is aan 2,74 mg tolterodine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule met verlengde afgifte van 2 mg, hard bevat 32,704-34,496 mg lactosemonohydraat.

Elke capsule met verlengde afgifte van 4 mg, hard bevat 65,408-68,992 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard

Opaak groene - opaak groene harde gelatinecapsules grootte 1 die twee witte, ronde, biconvexe, omhulde tabletten bevatten.

Opaak lichtblauwe - opaak lichtblauwe harde gelatinecapsules grootte 1 die vier witte, ronde, biconvexe, omhulde tabletten bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of hogere urinelozingsfrequentie en urgency zoals bij patiënten met een overactieveblaassyndroom.

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 verminderde leverfunctie of een sterk verminderde nierfunctie ($GFR \leq 30$ ml/min), bij wie de aanbevolen dosering is 2 mg eenmaal per dag is (zie rubrieken 4.4 en 5.2). In geval van hinderlijke bijwerkingen mag de dosering worden verlaagd van 4 mg naar 2 mg eenmaal per dag.

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

Pediatrische patiënten

De doeltreffendheid van Urolina werd niet aangetoond bij kinderen (zie rubriek 5.1). Daarom wordt Urolina niet aanbevolen bij kinderen.

Wijze van toediening

De capsules met verlengde afgifte, hard kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen 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 gesloten hoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- Ernstige colitis ulcerosa
- Toxisch megacolon

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van tolterodine bij patiënten met:

- Een significante obstructie van de blaashals met risico op urineretentie.
- Gastro-intestinale obstructieve stoornissen, bv. Pylorusstenose.
- Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- Een leverziekte (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- Autonome neuropathie.
- Een hiatushernia.
- Risico op verminderde maag-darmpmotiliteit.

Multipole orale totale dagdoses van tolterodine met onmiddellijke afgifte van 4 mg (therapeutisch) en 8 mg (supratherapeutisch) verlengen het QTc-interval (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van die bevindingen is onduidelijk en zal afhangen van de risicofactoren van de individuele patiënt en de bestaande gevoeligheden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Tolterodine bij patiënten met risicofactoren van verlenging van het QT-interval zoals:

- Congenitale of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval.
- Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie.
- Bradycardie.
- Relevante vooraf bestaande hartziekte (d.w.z. cardiomyopathie, myocardischemie, ritmestoornissen, congestief hartfalen).
- Concomitante toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- (bv. Kinidine en procaïnamide) en klasse III-antiarritmica (bv. Amiodaron en sotalol).

Dat is vooral zo bij inname van krachtige CYP3A4-remmers (zie rubriek 5.1).

Concomitante behandeling met krachtige CYP3A4-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5, interacties).

Zoals bij elke behandeling wegens symptomen van urgency en urge-incontinentie, moet worden gedacht aan organische oorzaken van urge en pollakisurie voor een behandeling wordt gegeven.

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 0,00404 mmol (of 0,092988 mg) natrium per dosis. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concomitante systemische medicatie met krachtige CYP3A4-remmers zoals macrolideantibiotica (erytromycine en claritromycine), antimycotica (bijv. ketoconazol en itraconazol) en proteaseremmers wordt niet aanbevolen gezien de verhoogde serumconcentraties van tolterodine bij zwakke CYP2D6-metaboliseerders met (daardoor) risico op overdosering (zie rubriek 4.4).

Concomitante medicatie met andere geneesmiddelen die antimuscarinerge eigenschappen hebben, kan resulteren in een meer uitgesproken therapeutisch effect en meer bijwerkingen. Omgekeerd kan het therapeutische effect van tolterodine verminderen bij concomitante toediening van muscarinerge cholinerge receptoragonisten.

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

Concomitante behandeling met fluoxetine (een krachtige CYP2D6-remmer) veroorzaakt geen klinisch significante interactie doordat tolterodine en zijn CYP2D6-dependente metaboliet, 5-hydroximethyltolterodine, even krachtig zijn.

In studies van medicamenteuze interacties werden geen interacties aangetoond met warfarine of gecombineerde orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/ levonorgestrel).

In een klinische studie werd aangetoond dat tolterodine geen metabole remmer van CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 of 1A2 is. Daarom wordt bij gebruik in combinatie met tolterodine geen stijging verwacht van de plasmaconcentraties van werkzame stoffen die door die iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tolterodine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

Daarom wordt tolterodine niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de excretie van tolterodine in humane melk. Het gebruik van tolterodine moet worden vermeden tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens van vruchtbaarheidsstudies voorhanden.

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

Aangezien dit geneesmiddel accommodatiestoornissen kan veroorzaken en de reactietijd beïnvloedt, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken negatief worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Gezien zijn farmacologische effect kan tolterodine lichte tot matige antimuscarinerge effecten veroorzaken zoals droge mond, dyspepsie en droge ogen.

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeem/orgaanklasse en de frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ 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 onderstaande tabel weerspiegelt de gegevens die met tolterodine SR werden verkregen in klinische studies en in de postmarketingervaring. De meest gerapporteerde bijwerking was droge mond; die bijwerking kwam voor bij 23,4% van de patiënten die werden behandeld met tolterodine SR, en bij 7,7% van de patiënten die met de placebo werden behandeld.

Systeemorgaanklassen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10)	Soms ($\geq 1/1000$ tot <1/100)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid niet anders gespecificeerd	Anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen			Zenuwachtigheid	Verwardheid, hallucinaties, desoriëntatie, dementie
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Paresthesie, geheugenstoornis	
Oogaandoeningen		Droge ogen, abnormaal zicht (met inbegrip van abnormale accommodatie)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, hartfalen, ritmestoornis	Tachycardie
Bloedvataandoeningen				Flushing
Maag-darmstelselaandoeningen	Droge mond	Dyspepsie, constipatie, buikpijn, flatulentie, diarree		Gastro-oesofageale reflux, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen				Angio-oedeem, droge huid

Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie	Urineretentie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, perifeer oedeem	Pijn in de borstkas	

Er werden gevallen van verergering van symptomen van dementie (bv. verwardheid, desoriëntatie, wanen) beschreven na het starten van een behandeling met tolterodine bij patiënten die cholinesteraseremmers innamen voor de behandeling van dementie.

Pediatrische populatie

In twee pediatrische gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III-studies die gedurende 12 weken werden uitgevoerd bij in totaal 710 pediatrische patiënten, was het percentage patiënten met urineweginfecties, diarree en abnormaal gedrag hoger bij de patiënten die werden behandeld met tolterodine dan in 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 – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De hoogste dosering van tolterodinetartraat die werd gegeven aan vrijwilligers, was 12,8 mg als een enkele dosis van de formule met onmiddellijke afgifte. De meest ernstige bijwerkingen waren accommodatiestoornissen en mictiestoornissen.

Bij overdosering met tolterodine bestaat de behandeling uit een maagspoeling en toediening van actieve kool. Behandel de symptomen als volgt:

- Ernstige centrale anticholinerge effecten (bv. hallucinaties, ernstige opwinding): behandel met fysostigmine.
- Convulsies of uitgesproken excitatie: behandel met benzodiazepines.
- Ademhalingsinsufficiëntie: behandel met kunstmatige ademhaling.
- Tachycardie: behandel met bètablokkers.
- Urineretentie: behandel met katheterisatie.
- Mydriase: behandel met pilocarpineoogdruppels en/of leg de patiënt in een donkere kamer.

Een toename van het QT-interval werd waargenomen bij inname van een totale dagdosis van 8 mg tolterodine met onmiddellijke afgifte (tweemaal de aanbevolen dagdosis van de formule met onmiddellijke afgifte en gelijk aan driemaal de piekblootstelling met de capsule met verlengde afgifte) gedurende vier dagen. In geval van een overdosering van tolterodine moeten de standaard ondersteunende maatregelen voor de behandeling van een verlengd QT-interval worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urogenitaal systeem en geslachtshormonen

Farmacotherapeutische subgroep: urinaire antispasmodica

ATC-code: G04B D07

Tolterodine is een competitieve, specifieke muscarinereceptorantagonist, die in vivo selectiever is voor de blaas dan voor de speekselklieren. Een van de metabolieten van tolterodine (5-hydroxymethyl derivaat) heeft een farmacologisch profiel dat vergelijkbaar is met dat van de moederstof. Bij sterke metaboliseerders draagt die metaboliet significant bij tot het therapeutische effect (zie rubriek 5.2).

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

In het fase III-programma was het primaire eindpunt de daling van het aantal episoden van incontinentie per week. De secundaire eindpunten waren de daling van het aantal urinelozingen per 24 uur en de toename van het gemiddelde volume dat per keer werd uitgeplast. Die parameters worden in de onderstaande tabel weergegeven.

Het effect van behandeling met tolterodine 4 mg eenmaal per dag na 12 weken in vergelijking met de placebo. Absolute verandering en percentuele verandering ten opzichte van de beginwaarde. Verschil in behandeling tussen tolterodine en placebo: least squares geraamde gemiddelde verandering en 95% betrouwbaarheidsinterval.

	tolterodine 4 mg eenmaal per dag (n=507)	Placebo (n=508)	Verskil in behandeling vs. placebo: gemiddelde verandering en 95% BI	Statistische significantie vs. placebo (p-waarde)
Aantal episoden van incontinentie per week	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Aantal urinelozingen per 24 uur	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Gemiddeld volume per urinelozing (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97,5% betrouwbaarheidsinterval volgens Bonferroni

Na 12 weken behandeling rapporteerden 23,8% (121/507) van de patiënten in de tolterodine 4 mg-groep en 15,7% (80/508) van de patiënten in de placebogroep dat ze subjectief geen of minimale blaasproblemen hadden.

Het effect van tolterodine werd geëvalueerd bij patiënten bij wie bij het begin van de studie een urodynamisch onderzoek werd verricht en die dan afhankelijk van het urodynamische resultaat werden ingedeeld in een urodynamisch positieve (motorische urgency) of een urodynamisch negatieve (sensorische urgency) groep. Binnen elke groep werden de patiënten gerandomiseerd naar tolterodine of een placebo. Bij patiënten met een sensorische urgency waren er geen overtuigende aanwijzingen dat tolterodine een beter effect had dan de placebo.

De klinische effecten van tolterodine op het QT-interval werden onderzocht op de ecg's afgenomen bij meer dan 600 behandelde patiënten met inbegrip van ouderen en patiënten met een vooraf bestaande hart- en vaataandoening. Er was geen significant verschil in de veranderingen van het QT-interval tussen de placebogroep en de behandelingsgroep.

Het effect van tolterodine op de verlenging het QT-interval werd ook onderzocht bij 48 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van 18 - 55 jaar. De patiënten kregen 2 mg 2x/d en 4 mg 2x/d tolterodine als de galenische vorm met onmiddellijke afgifte. De resultaten (na Fridericia-correctie) bij de piekconcentratie van tolterodine (1 uur) waren een gemiddelde verlenging van het QTc-interval met 5,0 msec na inname van tolterodine 2 mg tweemaal per dag, met 11,8 msec na inname van tolterodine 4 mg tweemaal per dag en met 19,3 msec na inname van moxifloxacin (400 mg), dat werd gebruikt als actieve interne controle. Volgens ramingen op grond van een farmacokinetisch/farmacodynamisch model is de toename van het QTc-interval bij zwakke metaboliseerders (zonder CYP2D6) die worden behandeld met tolterodine 2 mg tweemaal per dag, te vergelijken met die bij sterke metaboliseerders die 4 mg tweemaal per dag krijgen. Bij geen enkele proefpersoon, ongeacht het metabole profiel, werd met die doses van tolterodine een absoluut QTcF van meer dan 500 msec gemeten of een toename met 60 msec ten opzichte van de beginwaarde, de drempelwaarden die klinisch belangrijk zijn. De dosering van 4 mg 2x/d stemt overeen met een piekblootstelling (C_{max}) die drie keer zo hoog is als de blootstelling die wordt verkregen met de hoogste therapeutische dosering van Urolina 4 mg capsules.

Pediatrische populatie

De doeltreffendheid werd niet aangetoond in een pediatriese populatie. Er werden twee pediatriese gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III-studies van 12 weken uitgevoerd met tolterodine capsules met verlengde afgifte. In totaal werden 710 pediatriese patiënten (486 op tolterodine en 224 op een placebo) van 5-10 jaar met pollakisurie en urge-incontinentie onderzocht. In geen enkele studie werd een significant verschil in verandering van het totale aantal episoden van incontinentie/week ten opzichte van het begin waargenomen tussen de twee groepen (zie rubriek 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische kenmerken die specifiek zijn voor deze galenische vorm

Tolterodine capsules met verlengde afgiftegeven een tragere absorptie van tolterodine dan de tabletten met onmiddellijke afgifte. Daardoor worden de maximale serumconcentraties waargenomen 4 (2-6) uur na toediening van de capsules. De ogenschijnlijke halfwaardetijd van tolterodine toegediend als de capsule is ongeveer 6 uur bij sterke en ongeveer 10 uur bij zwakke metaboliseerders (geen CYP2D6). De evenwichtsconcentraties worden bereikt binnen 4 dagen na toediening van de capsules.

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

Absorptie

Na orale toediening ondergaat tolterodine een door CYP2D6 gemedieerd eerstestapmetabolisme in de lever, wat resulteert in de vorming van het 5-hydroximethyl derivaat, een belangrijke, farmacologisch even actieve metaboliet.

De absolute biologische beschikbaarheid van tolterodine is 17% bij sterke metaboliseerders (de meerderheid van de patiënten) en 65% bij zwakke metaboliseerders (die geen CYP2D6 hebben).

Distributie

Tolterodine en de 5-hydroximethylmetaboliet binden zich vooral aan orosomucoïd. De niet-gebonden fractie is respectievelijk 3,7% en 36%. Het distributievolume van tolterodine is 113 L.

Eliminatie

Tolterodine wordt na orale inname sterk gemetaboliseerd in de lever. De primaire metabole weg wordt gemedieerd door het polymorfe enzym CYP2D6 en leidt tot de vorming van de 5-hydroximethylmetaboliet. Verdere metabolisatie leidt tot de vorming van de 5-carboxylzuurmetaboliet en de N-gedealkyleerde 5-carboxylzuurmetaboliet, die goed zijn voor respectievelijk 51% en 29% van de metabolieten die in de urine worden teruggevonden. Een subgroep (ongeveer 7%) van de populatie heeft geen CYP2D6-activiteit. Bij die mensen (zwakke metaboliseerders) wordt tolterodine via CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-gedealkyleerd tolterodine, dat niet bijdraagt tot het klinische effect. De rest van de populatie wordt sterke metaboliseerders genoemd. De systemische klaring van tolterodine bij de sterke metaboliseerders is ongeveer 30 l/uur. Bij zwakke metaboliseerders leidt de verminderde klaring tot significant hogere serumconcentraties van tolterodine (ongeveer 7-maal hoger) en verwaarloosbare concentraties van de 5-hydroximethylmetaboliet.

De 5-hydroximethylmetaboliet is farmacologisch actief en even krachtig als tolterodine. Gezien de verschillen in eiwitbinding van tolterodine en de 5-hydroximethylmetaboliet is de blootstelling (AUC) aan ongebonden tolterodine bij zwakke metaboliseerders vergelijkbaar met de gecombineerde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroximethylmetaboliet bij patiënten met CYP2D6-activiteit na toediening van dezelfde dosering. De veiligheid, de tolerantie en de klinische respons zijn vergelijkbaar ongeacht het fenotype.

De excretie van radioactiviteit na toediening van [¹⁴C]-tolterodine is ongeveer 77% in de urine en 17% in de feces. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel teruggevonden en ongeveer 4% als de 5-hydroximethylmetaboliet. De gecarboxyleerde metaboliet en de overeenstemmende gedealkyleerde metaboliet zijn goed voor respectievelijk ongeveer 51% en 29% van de hoeveelheid radioactiviteit in de urine.

De farmacokinetiek is lineair binnen de therapeutische doseringsvork.

Specifieke patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met levercirrose is de blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroximethylmetaboliet ongeveer 2-maal hoger (zie rubriek 4.2 en 4.4)

Nierinsufficiëntie

De gemiddelde blootstelling aan ongebonden tolterodine en zijn 5-hydroximethylmetaboliet is tweemaal zo hoog bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (inulineklaring GFR \leq 30 ml/min). De plasmaconcentraties van andere metabolieten waren merkkelijk (tot 12-maal) hoger bij die patiënten. De klinische relevantie van de verhoogde blootstelling aan die metabolieten is niet bekend. Er zijn geen gegevens betreffende lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische populatie

De blootstelling aan de actieve fractie per mg dosis is vergelijkbaar bij volwassenen en bij adolescenten. De gemiddelde blootstelling aan de actieve fractie per mg dosis is ongeveer 2-maal hoger bij kinderen van 5-10 jaar dan bij volwassenen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij onderzoek op gebied van toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en veiligheidsfarmacologie werden geen klinisch relevante effecten waargenomen behalve de effecten die te wijten zijn aan het farmacologische effect van het geneesmiddel.

De reproductiestudies werd onderzocht bij muizen en konijnen.

Bij muizen had tolterodine geen effect op de vruchtbaarheid of de voortplantingsfunctie. Tolterodine veroorzaakte embryonale sterfte en misvormingen bij een plasmablootstelling (C_{max} of AUC) die 20- of 7-maal hoger was dan bij behandelde mensen.

Bij konijnen werden geen misvormingen waargenomen, maar de studies werden uitgevoerd bij 20 of 3 maal hogere blootstelling in plasma (C_{max} of AUC) dan die verwacht worden bij behandelde mensen. Tolterodine en zijn actieve humane metabolieten verlengen de duur van de actiepotentieel (90% repolarisatie) in de Purkinjevezels bij honden (14- tot 75-maal de therapeutische spiegel) en blokkeren de K^+ -stroom in gekloonde humane ether-a-go-go-related gen (hERG)-kanalen (0,5- tot 26,1-maal de therapeutische spiegels). Bij honden werd een verlenging van het QT-interval waargenomen na applicatie van tolterodine en zijn humane metabolieten (3,1 tot 61,0-maal de therapeutische spiegel). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Poly(vinylacetaat)
Povidon
Siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat
Natriumdocusaat
Magnesiumstearaat
Hydroxypropylmethylcellulose

Samenstelling van de capsule:

- Indigotine (E132)
- Chinolinegeel (alleen in 2 mg) (E104)
- Titaandioxide (E171)
- Gelatine

Omhulling van inner tablet bestaande uit:

- Ethylcellulose
- Tri-ethylcitraat
- Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer
- 1,2-propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

HDPE-fles: houdbaarheid na eerste opening is 200 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een kartonnen doos die het geschikte aantal blisterverpakkingen bevat van transparante PVC/PE/PVDC/aluminiumfolie en een bijsluiter met instructies.

Verpakkingsgrootten voor capsules van 2 mg:

Blisterverpakkingen met: 14, 28, 30, 50, 84, 100 capsules met verlengde afgifte, hard

Verpakkingsgrootten voor capsules van 4 mg:

Blisterverpakkingen met: 7, 14, 28, 49, 84, 98 capsules met verlengde afgifte, hard

Een kartonnen doos met een witte, opake HDPE-fles die het geschikte aantal capsules bevat, met schroefdop en bijsluiter met instructies.

Verpakkingsgrootten met: 30, 100 en 200 capsules

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ceres Pharma NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

2 mg: BE420987

4 mg: BE420996

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/05/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 11/2025