

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Detrusitol 1 mg filmomhulde tabletten

Detrusitol 2 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 1 mg of 2 mg tolterodinetartraat overeenkomend met respectievelijk 0,68 mg en 1,37 mg tolterodine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

De filmomhulde tabletten zijn wit, rond en biconvex. In de 1 mg tablet zijn de letters TO ingestanst met daarboven en daaronder bogen en in de 2 mg tablet zijn de letters DT ingestanst met daarboven en daaronder bogen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of pollakisurie en mictie aandrang, zoals kan voorkomen bij patiënten met overactieve blaassyndroom.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### *Volwassenen (inclusief ouderen)*

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 2 mg, behalve voor patiënten met een verminderde leverfunctie of sterk verminderde nierfunctie ( $GFR \leq 30$  ml/min), voor wie de aanbevolen dosering tweemaal daags 1 mg bedraagt (zie rubriek 4.4). In geval van hinderlijke bijwerkingen mag de dosering van tweemaal daags 2 mg naar tweemaal daags 1 mg verlaagd worden.

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

##### *Pediatrische patiënten*

De effectiviteit van Detrusitol bij kinderen werd nog niet aangetoond (zie rubriek 5.1). Daarom wordt Detrusitol niet aanbevolen bij kinderen.

#### 4.3 Contra-indicaties

Tolterodine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Urineretentie
- Niet gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- Bekende overgevoeligheid voor tolterodine of voor de hulpstoffen (zie rubriek 6)

- Ernstige colitis ulcerosa
- Een toxisch megacolon

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolterodine dient met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

- Significante obstructie van de blaas met risico op urineretentie
- Gastro-intestinale obstructie, bijv. pylorus-stenose
- Nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2)
- Leveraandoeningen (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- Autonome neuropathie
- Hiatus hernia
- Een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit

Er is waargenomen dat meervoudige orale totale dagdoseringen van 4 mg tolterodine met onmiddellijke afgifte (therapeutisch) en 8 mg tolterodine met onmiddellijke afgifte (supratherapeutisch) het QTc-interval verlengen (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze bevindingen is onduidelijk en zal afhangen van de aanwezige individuele risicofactoren en vatbaarheid van de patiënt. Tolterodine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder:

- Congenitaal of gedocumenteerde verworven QT-verlenging
- Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie
- Bradycardie
- Relevante bestaande hartaandoeningen (i.e. cardiomyopathie, myocardiale ischemie, aritmie, congestief hartfalen)
- Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, waaronder Klasse IA (bijv. kinidine, procaïnamide) en Klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) anti-aritmica

Dit is vooral van toepassing wanneer potente CYP3A4-remmers worden gebruikt (zie rubriek 5.1). Gelijktijdige behandeling met potente CYP3A4 remmers dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

#### Urineretentie

Zoals bij alle behandelingen van symptomen van mictie aandrang en urge-incontinentie, dienen organische oorzaken voor aandrang en frequentie voor behandeling uitgesloten te worden.

#### Informatie over hulpstoffen

Detrusitol 1 mg en 2 mg filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

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

Gelijktijdige systemische behandeling met potente CYP3A4-remmers zoals macrolide antibiotica (bijv. erytromycine en claritromycine), antimycotica (bijv. ketoconazol en itraconazol) en proteaseremmers wordt niet aangeraden in verband met verhoogde serumconcentraties van tolterodine bij langzame CYP2D6 metaboliseerders met het (daarmee verband houdende) risico van overdosering (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die antimuscarinerge eigenschappen hebben, kan resulteren in een meer uitgesproken therapeutisch effect en bijwerkingen. Omgekeerd kan het therapeutische effect van tolterodine verminderd worden door gelijktijdige toediening van muscarinereceptoragonisten.

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

Gelijktijdige behandeling met fluoxetine (een potente CYP2D6-remmer) resulteert niet in een klinisch significante interactie, aangezien tolterodine en haar CYP2D6-afhankelijke metaboliet, 5-hydroxymethyl tolterodine even werkzaam zijn.

Geneesmiddelinteractiestudies hebben aangetoond dat er geen interacties bestaan met warfarine of gecombineerde orale anticonceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

Een klinische studie heeft aangetoond dat tolterodine geen metabole remmer is van CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 of 1A2. Derhalve wordt niet verwacht dat de plasmaspiegels van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd zullen stijgen wanneer zij in combinatie met tolterodine worden gegeven.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van tolterodine bij zwangere vrouwen.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij mensen is onbekend.

Derhalve wordt Detrusitol niet aangeraden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de excretie van tolterodine in de moedermelk. Tolterodine dient tijdens de periode van borstvoeding te worden vermeden.

#### **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 vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ten gevolge van de farmacologische werking kan tolterodine zwakke tot matige antimuscarinerge effecten, zoals een droge mond, dyspepsie en droge ogen veroorzaken.

De tabel 1 hieronder toont de gegevens die in klinisch onderzoek en uit postmarketing ervaring met Detrusitol zijn verkregen. De meest gemelde bijwerking was een droge mond, die voorkwam bij 35 % van de patiënten die behandeld werden met Detrusitol tabletten en bij 10 % van de patiënten die behandeld werden met placebo. Hoofdpijn werd ook zeer vaak gemeld en kwam voor bij 10,1 % van de patiënten die behandeld werden met Detrusitol tabletten en bij 7,4 % van de patiënten die behandeld werden met placebo.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen vermeld in de onderstaande tabel zijn gepresenteerd per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie categorie, volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Bronchitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid niet nader gespecificeerd	Anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen			Nervositeit	Verwardheid, Hallucinaties, desoriëntatie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, slaperigheid, paresthesie	Geheugenstoornissen	
Oogaandoeningen		Droge ogen, abnormale visus, waaronder abnormale accommodatie		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	Tachycardie, hartfalen, aritmie	
Bloedvat-aandoeningen				Opvliegingen
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	droge mond	Dyspepsie, obstipatie, buikpijn, flatulentie, braken, diarree	Gastro-oesofagale reflux	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Droge huid		angioneurotisch oedeem
Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie, urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, pijn op de borst, perifeer oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename		

Gevalen van verslechterende symptomen van dementie (bijv. verwarring, desoriëntatie, krankzinnige ideeën) werden gemeld nadat een behandeling met tolterodine werd gestart bij patiënten die cholinesteraseremmers voor de behandeling van dementie innamen.

#### Pediatrische patiënten

In twee pediatrie fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies van 12 weken waar een totaal van 710 kinderen aan deelnam, was de proportie van patiënten met urineweginfecties, diarree en abnormaal gedrag, hoger bij de patiënten die behandeld waren met

tolterodine dan met placebo (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:

#### België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

De hoogste dosis tolterodine L-tartraat die aan menselijke vrijwilligers is toegediend, bedraagt 12,8 mg in een enkele dosis. De meest ernstige bijwerkingen die werden waargenomen waren accommodatiestoornissen en mictiestoornissen.

Een tolterodine overdosering dient te worden behandeld door middel van maagspoeling en het toedienen van geactiveerde kool.

Symptomen dienen als volgt te worden behandeld:

- Ernstige centraal anticholinergische effecten (bijv. hallucinaties, ernstige opwinding): behandelen met fysostigmine
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing
- Tachycardie: behandelen met  $\beta$ -blokkers
- Urineretentie: behandelen door middel van catheterisatie
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of middels het overbrengen van de patiënt naar een donkere ruimte

Een toename in het QT-interval werd waargenomen bij een totale dagdosering van 8 mg tolterodine met onmiddellijke afgifte (tweemaal de aanbevolen dagdosering van de formulering met onmiddellijke afgifte en equivalent aan driemaal de piek­bloot­stelling van de capsuleformulering met verlengde afgifte) toegediend gedurende 4 dagen. In geval van overdosering met tolterodine moeten standaard ondersteunende maatregelen worden genomen om de QT-verlenging onder controle te houden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: urologische spasmolytica

ATC-code: G04B D07.

#### Werkingsmechanisme

Tolterodine is een competitieve, specifiek muscarinerge receptorantagonist met selectiviteit voor de blaas boven de speekselklieren *in vivo*.

Farmacodynamische effecten

Eén van de metabolieten van tolterodine (het 5-hydroxymethyl-derivaat) vertoont een farmacologisch profiel dat gelijk is aan dat van de moederverbinding. Bij snelle metaboliseerders draagt deze metaboliet significant bij aan het therapeutisch effect (zie rubriek 5.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

*Effect van de behandeling met Detrusitol 2 mg tweemaal daags na respectievelijk 4 en 12 weken, vergeleken met placebo (gecombineerde gegevens). Absolute verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangssituatie.*

Variabele	4-weken studies			12-weken studies		
	Detrusitol b.i.d.2 mg	Placebo	Statistische significantie vs. placebo	Detrusitol b.i.d. 2 mg	Placebo	Statistische significantie vs. placebo
Aantal micties per 24 uur	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Aantal incontinentie- episodes per 24 uur	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Gemiddeld volume per mictie (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Aantal patiënten zonder of met minimale blaasproblemen na behandeling (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s. = niet significant; \* =  $p \leq 0,05$ ; \*\* =  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* =  $p \leq 0,001$

Het effect van tolterodine werd geëvalueerd bij patiënten, onderzocht door middel van urodynamische beoordeling in de uitgangssituatie en, afhankelijk van het urodynamische resultaat, werden ze onderverdeeld in een urodynamische positieve (motorische verhoogde aandrang) of een urodynamisch negatieve (sensorische verhoogde aandrang) groep. Binnen elke groep werden de patiënten gerandomiseerd om ofwel tolterodine ofwel placebo te krijgen. De studie leverde geen overtuigend bewijs dat tolterodine meer effect had dan placebo bij patiënten met sensorische verhoogde aandrang.

De klinische effecten van tolterodine op het QT-interval werden bestudeerd met behulp van ECG's die werden verkregen van meer dan 600 behandelde patiënten, waaronder ouderen en patiënten met bestaande cardiovasculaire aandoeningen. De veranderingen in QT-interval verschilden niet significant tussen de behandelde groepen en de placebogroepen.

Het effect van tolterodine op QT-verlenging werd verder bestudeerd bij 48 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers van 18-55 jaar oud. Ze kregen 2 mg tweemaal daags en 4 mg tweemaal daags tolterodine in de formulering met onmiddellijke vrijgifte toegediend. De resultaten (Fridericia gecorrigeerd) bij piekconcentraties tolterodine (na 1 uur) lieten toenames van het QTc-interval zien van gemiddeld 5,0 en 11,8 msec voor tolterodinedoseringen van respectievelijk 2 mg tweemaal daags en 4 mg tweemaal daags en 19,3 msec voor moxifloxacin (400 mg) dat gebruikt werd als een actieve, interne controle. Een farmacokinetisch/ farmacodynamisch model schatte dat QTc-interval-toenames bij zwakke metaboliseerders (zonder CYP2D6) behandeld met tolterodine 2 mg tweemaal daags vergelijkbaar zijn met de toenames die waargenomen werden bij sterke metaboliseerders die 4 mg tweemaal daags kregen. Bij beide doseringen van tolterodine overschreed niemand, onafhankelijk van het metabool profiel, de 500 msec voor absoluut QTcF of de 60 msec verandering ten opzichte van baseline, die beschouwd worden als drempelwaarden voor bijzondere zorgelijkheid. De 4 mg

tweemaal daagse dosering komt overeen met een piekblootstelling ( $C_{max}$ ) van drie keer wat bereikt wordt met de hoogste therapeutische dosis van Detrusitol Retard capsules.

### Pediatrische patiënten

De effectiviteit bij de pediatrische populatie werd nog niet aangetoond. In twee pediatriese fase III gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies van 12 weken werden tolterodine harde capsules met verlengde afgifte gebruikt. Een totaal van 710 kinderen (486 op tolterodine en 224 op placebo) van 5 tot 10 jaar oud met pollakisurie en urge-incontinentie werd onderzocht. In de twee studies werd er tussen de twee groepen geen significant verschil bemerkt wat de verandering tegenover de uitgangssituatie betreft voor het totaal aantal incontinentieperioden/week (zie rubriek 4.8).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Farmacokinetische eigenschappen specifiek voor deze formulering

Tolterodine wordt snel geabsorbeerd. Zowel tolterodine als de 5-hydroxymethylmetaboliet bereiken hun maximale serumconcentraties 1-3 uur na inname. De halfwaardetijd van tolterodine, toegediend als de tablet, is 2-3 uur in snelle en ongeveer 10 uur in langzame metaboliseerders (zonder CYP2D6). Steady state concentraties worden binnen 2 dagen na inname van de tabletten bereikt.

Voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan ongebonden tolterodine en de actieve 5-hydroxymethylmetaboliet bij snelle metaboliseerders, hoewel de tolterodinespiegels toenemen bij gelijktijdige inname van voedsel. Er worden dan ook geen klinisch relevante veranderingen verwacht bij langzame metaboliseerders.

### Absorptie

Na orale toediening ondergaat tolterodine CYP2D6-gekatalyseerd first-passmetabolisme in de lever, waarbij de 5-hydroxymethyl derivaat, een belangrijke farmacologisch equipotente metaboliet, gevormd wordt.

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

### Distributie

Tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet binden primair aan het oromucosoid.

De ongebonden fracties bedragen respectievelijk 3,7% en 36%. Het verdelingsvolume van tolterodine is 113 liter.

### Eliminatie

Na orale toediening wordt tolterodine in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. 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 het 5-carboxyzuur en N-gedealkyleerde 5-carboxyzuurmetabolieten, die respectievelijk 51% en 29% bedragen van de in urine teruggevonden metabolieten. Een klein deel van de bevolking (ongeveer 7%) heeft helemaal geen CYP2D6-activiteit. De geïdentificeerde route waarlangs het metabolisme bij deze individuen (langzame metaboliseerders) verloopt is dealkylering via CYP3A4 tot N-gedealkyleerd 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 ongeveer 30 l/uur. Bij langzame metaboliseerders leidt de verminderde klaring tot significant hogere serumconcentraties van tolterodine (ongeveer een zevenvoudige verhoging) en worden verwaarloosbare concentraties van de 5-hydroxymethylmetaboliet waargenomen.

De 5-hydroxymethylmetaboliet is farmacologisch actief en even sterk werkzaam als tolterodine. Vanwege de verschillen in eiwitbindingseigenschappen van tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet, is de blootstelling (AUC) aan ongebonden tolterodine bij langzame metaboliseerders vergelijkbaar met 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 vergelijkbaar, onafhankelijk van het fenotype.

De uitscheiding van radioactiviteit na toediening van [<sup>14</sup>C]-tolterodine bedraagt bij benadering 77% in de urine en 17% in de faeces. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel teruggevonden en ongeveer 4% als de 5-hydroxymethylmetaboliet. De gecarboxyleerde metaboliet en de overeenkomstige gedealkyleerde metaboliet zorgen respectievelijk voor ongeveer 51% en 29% van de uitscheiding in de urine.

De farmacokinetiek is lineair in het therapeutische doseringsgebied.

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met levercirrose wordt een ongeveer tweemaal zo grote blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet waargenomen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

#### Pediatrie patiënten

Bij volwassenen en adolescenten is de blootstelling aan het werkzame bestanddeel per mg dosis gelijk. De gemiddelde blootstelling aan het werkzame bestanddeel per mg dosis is ongeveer tweemaal hoger bij kinderen tussen 5 en 10 jaar dan bij volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

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

In toxiciteits-, genotoxiciteits-, carcinogeniteits- en farmacologische veiligheidsstudies zijn geen klinisch relevante effecten waargenomen anders dan die gerelateerd aan het farmacologisch effect van het geneesmiddel.

Reproductiestudies zijn uitgevoerd bij muizen en konijnen.

Bij muizen was er geen effect van tolterodine op de vruchtbaarheid of de voortplantingsfunctie.

Tolterodine veroorzaakte embryonale sterfte en misvormingen bij 20 of 7 maal hogere blootstelling in plasma ( $C_{max}$  of AUC) dan waargenomen 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 verlengt, evenals haar actieve humane metabolieten, de duur van de actiepotentiaal (90% repolarisatie) bij Purkinjevezels, afkomstig van de hond (14-75 maal de therapeutische spiegels) en blokkeert de  $K^+$ -stroom bij gekloneerde humane 'ether-a-go-go-related gene' (hERG) kanalen (0,5-26,1 maal de therapeutische spiegels). Bij honden is verlenging van het QT-interval waargenomen na toediening van tolterodine en haar humane metabolieten (3,1-61,0 maal de therapeutische spiegels). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

Microkristallijne cellulose

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

Natriumzetmeelglycollaat (type B)

Magnesiumstearaat  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

#### Filmomhulling

De coating van de granules bevat:

Hypromellose  
Microkristallijne cellulose  
Stearinezuur  
Titaniumdioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

De tabletten zijn ofwel verpakt in een blisterverpakking gemaakt van PVC/PVDC en aluminiumfolie met erop gesmolten PVDC-coating ofwel in PEHD flessen voorzien van een LDPE sluiting of een PP kindveilige “druk- en draaisluiting”.

#### Verpakkingsgrootten

Detrusitol filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 2x10, 3x10, 5x10 en 10x10 tabletten, 1x14, 2x14 en 4x14 tabletten, 280 en 560 tabletten en in flessen van 60 en 500 tabletten.

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

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

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**

Viatrix Healthcare, Terhulpsessesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

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

Detrusitol 1 mg, filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen: BE191721  
Detrusitol 1 mg, filmomhulde tabletten in flessen: BE191712

Detrusitol 2 mg, filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen: BE191703  
Detrusitol 2 mg, filmomhulde tabletten in flessen: BE191694



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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 1998

Datum van laatste verlenging:

**DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11/2023

Datum van goedkeuring: 09/2025