

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolterodinetartraat Sandoz 1 mg, filmomhulde tabletten
Tolterodinetartraat Sandoz 2 mg, filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg tolterodinetartraat.
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg tolterodinetartraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

1 mg filmomhulde tabletten

Wit of bijna wit, rond, biconvex filmomhulde tablet, en aan één kant gemarkeerd met '1'

2 mg filmomhulde tabletten

Wit of bijna wit, rond, biconvex filmomhulde tablet, en aan één kant gemarkeerd met '2'.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en -aandrang, zoals kan voorkomen bij patiënten met een overactieve blaas.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De filmomhulde tablet moet in zijn geheel met een voldoende hoeveelheid vloeistof worden ingenomen.

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen dosering is tweemaal daags 2 mg. Bij storende bijwerkingen kan de dosis verlaagd worden van tweemaal daags 2 mg naar tweemaal daags 1 mg.

Verminderde nierfunctie en leverinsufficiëntie:

De aanbevolen dosis voor patiënten met een verminderde leverfunctie of een ernstig verminderde nierfunctie (GFR \leq 30 ml/min) is tweemaal daags 1 mg (zie rubriek 4.4 en 5.2).

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

Pediatrische patiënten:

De werkzaamheid van tolterodinetartraat bij kinderen is niet aangetoond (zie rubriek 5.1). Daarom wordt tolterodinetartraat niet aangeraden voor kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Tolterodinetartraat is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- een bekende overgevoeligheid voor tolterodinetartraat of voor één van de hulpstoffen
- urineretentie
- ongecontroleerd nauwe-kamerhoekglaucoom
- myasthenia gravis
- ernstige ulceratieve colitis
- een toxische megacolon

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolterodinetartraat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met

- significante blaasobstructie met risico op urineretentie
- gastro-intestinale obstructies, bv. pylorusstenose
- een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2)
- leveraandoeningen (zie rubriek 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 QT_c-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.

Tolterodinetartraat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, zoals:

- congenitale of gedocumenteerde verworven QT-verlenging
- elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie
- bradycardie
- relevante bestaande hartaandoeningen (nl. cardiomyopathie, myocardiale ischemie, aritmie, congestief hartfalen)
- gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, inclusief anti-aritmica van klasse IA (bv. kinidine, procainamide) en klasse III (bv. amiodaron, sotalol).

Dit is met name het geval als krachtige CYP3A4-remmers worden gebruikt (zie rubriek 5.1). Gelijktijdige behandeling met krachtige CYP3A4-remmers dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5, Interacties).

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

Tolterodinetartraat Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, 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 (bv. erytromycine en claritromycine), antifungale middelen (bv. ketoconazol en itraconazol) en HIV-proteaseremmers wordt niet aanbevolen vanwege de verhoogde serumconcentraties tolterodine bij langzame metaboliseerders van CYP2D6 met het (daaruit voortkomende) risico op overdosering (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen met antimuscarinerige eigenschappen kan leiden tot een meer uitgesproken therapeutisch effect en bijwerkingen. Omgekeerd kan het therapeutische effect van tolterodine verminderden door gelijktijdige toediening van muscarinerige cholinerge receptoragonisten.

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

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 iso-enzymen worden gemetaboliseerd als zij in combinatie met tolterodine worden toegediend.

4.6 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 de mens is niet bekend. Daarom wordt tolterodinetartraat niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de excretie van tolterodine in de moedermelk bij de mens. Daarom moet het gebruik van tolterodinetartraat tijdens de borstvoedingsperiode 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 een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

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

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 35% van de patiënten die behandeld werden met tolterodine 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 tolterodine tabletten en bij 7,4% van de patiënten die behandeld werden met placebo.

De bijwerkingen waarvan vermoed wordt dat ze tenminste mogelijk verband houden met de behandeling staan hieronder vermeld per orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($> 1/1000$ tot $< 1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Bronchitis.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheid, niet nader gespecificeerd.

Niet bekend: Anafylactoïde reacties.

Psychische stoornissen

Soms: Nervositeit.

Niet bekend: Hallucinaties, verwardheid, desoriëntatie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn.

Vaak: Duizeligheid, slaperigheid, paresthesie.

Soms: Verslechtering van het geheugen.

Oogaandoeningen

Vaak: Droge ogen, abnormale visus, inclusief abnormale accommodatie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: Vertigo.

Hartaandoeningen

Vaak: Palpitaties.

Soms: Tachycardie, hartfalen, aritmie.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: Flushing.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Droge mond.

Vaak: Dyspepsie, obstipatie, buikpijn, flatulentie, braken, diarree.

Soms: Gastro-oesofageale reflux.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Droge huid.

Niet bekend: Angio-oedeem.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Dysurie, urineretentie.

Algemene aandoeningen

Vaak: Vermoeidheid, pijn op de borst, perifeer oedeem.

Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename.

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

Pediatrische patiënten:

Bij twee pediatrie fase III, gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken gedurende 12 weken, waaraan in totaal 710 pediatrisch 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).

4.9 Overdosering

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

Bij overdosering met tolterodine dient een maagspoeling te worden uitgevoerd en geactiveerde kool toegediend.

De symptomen moeten als volgt worden behandeld:

- Ernstige centrale anticholinerge effecten (zoals hallucinaties, ernstige opwinding): behandelen met fysostigmine.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines.
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen met kunstmatige beademing.
- Tachycardie: behandelen met bètablokkers.
- Urineretentie: behandelen met katheterisatie.
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of de patiënt in een donkere ruimte plaatsen.

Bij een totale dagelijkse dosis gedurende 4 dagen van 8 mg tolterodine met onmiddellijke afgifte (tweemaal de aanbevolen dagelijkse dosis van de tabletten met onmiddellijke afgifte en equivalent aan driemaal de maximale blootstelling van de capsules met vertraagde afgifte) werd een verlenging van het QT-interval waargenomen. 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 groep: Urinaire antispasmodica

ATC-code: G04B D07

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

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

Effect van de behandeling met tolterodine 2 mg tweemaal daags na respectievelijk 4 en 12 weken, vergeleken met placebo (samengevoegde gegevens). Absolute verandering en procentuele verandering ten opzichte van de waarden bij aanvang:

| Variabele | onderzoek van 4 weken | | | onderzoek van 12 weken | | |
|---|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | Tolterodine 2 mg tweemaal daags | Placebo | Statistische significante vs. placebo | Tolterodine 2 mg tweemaal daags | Placebo | Statistische significante vs. placebo |
| Aantal micties per 24 uur | -1,6 (-14%) n=392 | -0,9 (-8%) n=189 | p≤0,05 | -2,3 (-20%) n=354 | -1,4 (-12%) n=176 | p≤0,01 |
| Aantal incontinentie-episodes per 24 uur | -1,3 (-38%) n=288 | -1,0 (-26%) n=151 | niet significant | -1,6 (-47%) n=299 | -1,1 (-32%) n=145 | p≤0,05 |
| Gemiddeld uitgescheiden volume per mictie (ml) | +25 (+17%) n=385 | +12 (+8%) n=185 | p≤0,001 | +35 (+22%) n=354 | +10 (+6%) n=176 | p≤0,001 |
| Aantal patiënten met minimale of geen blaasproblemen na behandeling (%) | 16% n=394 | 7% n=190 | p≤0,01 | 19% n=356 | 15% n=177 | niet significant |

Het effect van tolterodine werd beoordeeld bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek urodynamisch waren onderzocht en die, afhankelijk van de urodynamische uitkomsten, werden 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 d.m.v. ECG's 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 placebo- 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 formulering met onmiddellijke afgifte. De uitkomsten (gecorrigeerd voor Fridericia) bij maximale tolterodineconcentraties (na 1 uur) lieten een gemiddelde toename van het QT_c-interval zien van resp. 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. D.m.v. een farmacokinetisch/farmacodynamisch model werd geschat dat de toename van het QT_c-interval bij langzame metaboliseerders (zonder CYP2D6) die tweemaal daags 2 mg tolterodine kregen, vergelijkbaar is met de toename die werd waargenomen bij sterke metaboliseerders die tweemaal daags 4 mg kregen. Bij beide doses tolterodine overschreed geen van de proefpersonen, ongeacht hun metabole profiel, de 500 msec voor absolute QT_{cF} of de 60 msec verandering ten opzichte van de uitgangssituatie, die worden beschouwd als de meest relevante drempelwaardes.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid bij pediatrische patiënten is niet aangetoond. Er zijn twee fase III, gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken van 12 weken uitgevoerd met tolterodinecapsules met vertraagde afgifte. In totaal werden 710 pediatrische patiënten (486 op tolterodine en 224 op placebo) van 5-10 jaar met toegenomen mictiefrequentie en urge-incontinentie 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-episodes per week (zie rubriek 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tolterodine wordt snel geabsorbeerd. Zowel tolterodine als de 5-hydroxymethylmetabool bereikt 1-3 uur na toediening de maximale serumconcentratie. De halfwaardetijd van tolterodine als tablet is 2-3 uur bij snelle, en ongeveer 10 uur bij langzame metaboliseerders (zonder CYP2D6). Steady-state-concentraties worden binnen 2 dagen na toediening van de tabletten bereikt.

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

Absorptie

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

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 worden voornamelijk aan het orosomucoïd gebonden. De ongebonden fracties bedragen resp. 3,7% en 36%. Het distributievolume van tolterodine is ongeveer 113 liter.

Eliminatie

Tolterodine wordt na orale toediening uitgebreid gemetaboliseerd in 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 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 (langzame 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/h. Bij langzame metaboliseerders leidt de verminderde klaring tot significant hogere serumconcentraties van tolterodine (ongeveer 7 maal 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 langzame metaboliseerders hetzelfde 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.

De uitscheiding 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-hydroxymethylmetaboliet. De gecarboxyleerde metaboliet en de overeenkomstige gedealkyleerde metaboliet zijn verantwoordelijk voor resp. 51% en 29% van wat in de urine wordt teruggevonden.

In het therapeutische doseringsbereik verloopt de farmacokinetiek lineair.

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

De gemiddelde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet is verdubbeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (inulineklaring GFR ≤ 30 ml/min). De plasmaspiegels van andere metabolieten waren bij deze patiënten aanzienlijk (tot wel 12 keer) verhoogd. De klinische relevantie van de toegenomen blootstelling aan deze metabolieten is onbekend. Er zijn geen gegevens van patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De blootstelling aan het actieve deel per mg van de dosis is bij volwassenen en jongeren gelijk. De gemiddelde blootstelling aan het actieve deel per mg van de dosis is bij kinderen van 5-10 jaar ongeveer tweemaal zo hoog als bij volwassenen (zie rubriek 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 ratten is onderzoek naar de reproductie gedaan.

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 maal hoger was dan die bij behandelde mensen.

Bij konijnen werden geen misvormingen waargenomen, maar het onderzoek werd verricht met 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 actiepotentiaal (90% repolarisatie) bij Purkinjevezels van de hond (14-75 maal de therapeutische spiegel), en ze blokkeren de K^+ -stroom bij gekloonde humane 'ether-a-go-go-related gene' (hERG)-kanalen (0,5-26,1 maal 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 bevindingen is onbekend.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij calciumwaterstoffsfaat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Colloïdaal siliciumanhydraat
Magnesiumstearaat
Hypromellose
Titaniumdioxide E171
Stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities nodig.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Alu/PVC en Alu/PVC/PVDC, of zijn verpakt in een HDPE fles met een verzegelde sluiting in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Alu/PVC-bliester of Alu/PVC/PVDC-blisterverpakking: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten

Fles: 60x1, 500x1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten hoeven in de handel gebracht te worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101609 Tolterodinetartraat Sandoz 1 mg, filmomhulde tabletten
RVG 101613 Tolterodinetartraat Sandoz 2 mg, filmomhulde tabletten

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2009

Datum van laatste verlening: 22 juni 2011

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024