


Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
	Rev.nr. 1704	Pag. 1 van

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolterodinetartraat Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten
Tolterodinetartraat Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere Tolterodinetartraat Aurobindo 1 mg, filmomhulde tablet bevat 1 mg tolterodinetartraat overeenkomend met 0,68 mg tolterodine.

Iedere Tolterodinetartraat Aurobindo 2 mg, filmomhulde tablet bevat 2 mg tolterodinetartraat overeenkomend met 1,37 mg tolterodine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Tolterodinetartraat Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten zijn wit, rond en biconvex, filmomhulde tabletten die een diameter van ongeveer 6,0 mm hebben.

Tolterodinetartraat Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten zijn wit, rond en biconvex, filmomhulde tabletten, voorzien van een breukstreep aan een kant, met een diameter van ongeveer 6,0 mm hebben.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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


4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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).

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
	Rev.nr. 1704	Pag. 2 van

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Tolterodinetartraat Aurobindo bij kinderen is niet aangetoond (zie rubriek 5.1). Om deze reden wordt Tolterodinetartraat Aurobindo niet aanbevolen bij kinderen.

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
- Onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- 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 rubrieken 4.2 en 5.2)
- 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).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1704 Pag. 3 van

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 antimuscarinerige 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 Vruchtbaarheid, 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 Tolterodinetartraat Aurobindo 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.

Vruchtbaarheid


Dierstudies tonen geen effect van tolterodine op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over de mens.

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


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

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
	Rev.nr. 1704	Pag. 4 van

De tabel hieronder toont de gegevens die in klinisch onderzoek en uit postmarketing ervaring met Tolterodinetartraat Aurobindo zijn verkregen. De meest gemelde bijwerking was een droge mond, die voorkwam bij 35% van de patiënten die behandeld werden met Tolterodinetartraat Aurobindo 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 Tolterodinetartraat Aurobindo tabletten en bij 7,4% van de patiënten die behandeld werden met placebo.

	Zeer vaak (≥ 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		Bronchitis		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid niet nader gespecificeerd	Anafylactische reacties
Psychische stoornissen			Nervositeit	Verwardheid, hallucinaties, desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, slaperigheid, paresthesie	Geheugenverlies	
Oogaandoeningen		Droge ogen, abnormale visus, waaronder abnormale accommodatie		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen		Palpitaties	Tachycardie, hartfalen, aritmie	
Bloedvataandoeningen				Blozen (Flushing)
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Dyspepsie, obstipatie, buikpijn, flatulentie, braken, diarree	Gastro-oesofageale reflux	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Droge huid		Angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie, urineretentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, pijn op de borst, perifeer oedeem		
Onderzoeken		Gewichtstoename		

Er zijn gevallen gemeld van verergering van de symptomen van dementie (bijv. verwardheid, desoriëntatie,

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1704 Pag. 5 van

illusie) nadat tolterodine werd ingesteld bij patiënten die choline-esteraseremmers innamen voor de behandeling van dementie.

Pediatrische patiënten

In twee pediatriese fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met een duur van 12 weken, waaraan in totaal 710 pediatriese patiënten hebben deelgenomen, was het aantal patiënten met urineweginfecties, diarree en abnormaal gedrag hoger bij patiënten behandeld met tolterodine dan bij patiënten die placebo kregen (urineweginfecties: 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 opwindig): behandelen met fysostigmine
- Convulsies of uitgesproken opwindig: behandelen met benzodiazepines
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing
- Tachycardie: behandelen met β -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 groep: urologische spasmolytica (ATC code G04B D07).

Tolterodine is een competitieve, specifiek muscarinerge receptorantagonist met selectiviteit voor de blaas boven de speekselklieren *in vivo*. Eén van de metabolieten van tolterodine (het 5hydroxymethyl-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).

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
	Rev.nr. 1704	Pag. 6 van

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

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


Variabele	4-weken studies			12-weken studies		
	Tolterodinetartraat Aurobindo tweemaal daags 2 mg	Placebo	Statistische significantie vs. placebo	Tolterodinetartraat Aurobindo tweemaal daags 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 Ausgangssituatie 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 onmiddellijke vrijgifte formulering 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)

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1704 Pag. 7 van

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.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid bij pediatrische patiënten is niet aangetoond. Twee pediatriese fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met een duur van 12 weken zijn uitgevoerd, waarbij tolterodine capsules met verlengde afgifte werden gebruikt. Een totaal van 710 pediatriese patiënten (waarvan 486 op tolterodine en 224 op placebo) in de leeftijd van 5-10 jaar met mictiefrequentie en urge-incontinentie werden onderzocht. In geen van beide onderzoeken werd een significant verschil tussen de twee groepen geobserveerd met betrekking tot de verandering ten opzichte van baseline bij het totale aantal incontinentie episodes per 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 (CYP2D6-deficiënten).

Evenwichtsconcentraties 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-hydroxymethylmetaal, 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 (CYP2D6-deficiënten).

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.

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1704 Pag. 8 van

De 5-hydroxymethylmetaboliëet is farmacologisch actief en even sterk werkzaam als tolterodine. Vanwege de verschillen in eiwitbindings-eigenschappen van tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliëet, is de blootstelling (AUC) aan ongebonden tolterodine bij langzame metaboliseerders vergelijkbaar met de gecombineerde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliëet 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 [¹⁴C]-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-hydroxymethylmetaboliëet. De gecarboxyleerde metaboliëet en de overeenkomstige gedealkyleerde metaboliëet zorgen respectievelijk voor ongeveer 51% en 29% van de uitscheiding in de urine.

Lineariteit / non-lineariteit

De farmacokinetiek is lineair in het therapeutische doseringsgebied.

Specifieke patiëntengroepen:

Verminderde leverfunctie: bij patiënten met levercirrose wordt een ongeveer tweemaal zo grote blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliëet waargenomen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Verminderde nierfunctie: de gemiddelde blootstelling aan ongebonden tolterodine en haar 5-hydroxymethylmetaboliëet is verdubbeld bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (inulineklaring GFR ≤ 30 ml/min). De plasmaspiegels van andere metaboliëten waren sterk (tot 12 keer) verhoogd bij deze patiënten. De klinische relevantie van de verhoogde blootstelling aan deze metaboliëten is onbekend. Er zijn geen gegevens bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrie patiënten

De blootstelling aan het actieve deel per mg dosis is gelijk bij volwassenen en adolescenten. De gemiddelde blootstelling aan het actieve deel per mg dosis is ongeveer twee keer hoger bij kinderen tussen 5-10 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 metaboliëten, 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 metaboliëten (3,1-61,0 maal de therapeutische spiegels). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1704 Pag. 9 van

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)
Natriumzetmeelglycolaat (type B)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose 3cP (E464)
Talk (E5553b)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tolterodinetartraat Aurobindo 1 mg en 2 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in doorzichtige PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

Tolterodinetartraat Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 10, 20, 28, 30, 56, 60 en 100 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.


6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig met de lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Tolterodinetartraat Aurobindo 1, 2 mg, filmomhulde tabletten	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1704 Pag. 10 van

Tolterodinetartraat Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten :RVG 107474

Tolterodinetartraat Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten: RVG 107475

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2011

Datum van laatste verlenging: 18 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.8 en 9: 27 april 2016