

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uroline 2 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Uroline 4 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 capsule met verlengde afgifte, hard bevat 2 mg tolterodinetartraat, overeenkomend met 1,37 mg tolterodine.

1 capsule met verlengde afgifte, hard bevat 4 mg tolterodinetartraat, overeenkomend met 2,74 mg tolterodine.

Hulpstof met bekend effect:

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

Ondoorzichtig groen - ondoorzichtig groen harde gelatine capsule maat 1, die 2 witte, ronde, biconvexe omhulde tabletten bevat.

Ondoorzichtig lichtblauw - ondoorzichtig lichtblauw harde gelatine capsule maat 1, die 4 witte, ronde, biconvexe omhulde tabletten bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen dosering is 4 mg eenmaal daags, behalve voor patiënten met een verminderde leverfunctie of sterk verminderde nierfunctie (GFR \leq 30 ml/min) voor wie de aanbevolen dosis 2 mg

eenmaal daags bedraagt (zie rubrieken 4.4 en 5.2). In geval van hinderlijke bijwerkingen mag de dosis van 4 mg eenmaal daags naar 2 mg eenmaal daags verlaagd worden.

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

Pediatrische patiënten:

De werkzaamheid van Uroline bij kinderen is niet aangetoond (zie rubriek 5.1). Daarom wordt Uroline 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 doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Uroline is gecontra-indiceerd bij patiënten met

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- urineretentie
- ongecontroleerd nauwe-kamerhoekglaucoom
- myasthenia gravis
- ernstige ulceratieve colitis
- een toxische megacolon.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uroline moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met

- significante blaasobstructie met risico op urineretentie
- gastro-intestinale obstructies, bv. pylorus stenose
- een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2)
- leveraandoeningen (zie rubriek 4.2 en 5.2)
- autonome neuropathie
- hiatus hernia
- 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-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.

Uroline 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, procaïnamide) 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.

Dit middel 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. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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 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 verminderen 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 werkzame stoffen die

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Daarom wordt Uroline 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 Uroline tijdens de borstvoedingsperiode worden vermeden.

Vruchtbaarheid:

Er zijn gegevens uit fertiliteitstudies beschikbaar.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen staan hieronder vermeld per orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($> 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($> 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Orgaan systeemklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid niet nader gespecificeerd	Anafylactoïde reacties

Psychische stoornissen			Nervositeit	Hallucinaties, verwardheid, desoriëntatie, dementie
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn	Paresthesie, verslechtering van het geheugen	
Oogaandoeningen		Droge ogen, waaronder abnormale accommodatie		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpataties, hartfalen, aritmie	Tachycardie
Bloedvataandoeningen				Flushing
Maagdarmstelselaandoeningen	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 op de borst	

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:

In twee pediatrie fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met een duur van 12 weken, waaraan in totaal 710 pediatrie 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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

De hoogste dosis Uroline die aan menselijke vrijwilligers is toegediend, is 12,8 mg als enkelvoudige dosis, van de formulering met onmiddellijke afgifte. De ernstigste bijwerkingen waren accommodatiestoornissen 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 te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: genito-urinair systeem en sekshormonen

Farmacotherapeutische subgroep: 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.

In het fase 3 programma was het primaire eindpunt reductie van het aantal incontinentie-episodes per week en de secundaire eindpunten waren reductie van het aantal micties per 24 uur en de toename van het gemiddelde volume per mictie. Deze parameters zijn weergegeven in de volgende tabel.

Het effect van de behandeling met tolterodine SR 4 mg eenmaal daags na 12 weken, vergeleken met placebo. De absolute verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangssituatie. Het

behandelingsverschil tolterodine versus placebo: geschatte gemiddelde verandering en 95% betrouwbaarheidsinterval.

	Tolterodine SR 4 mg eenmaal daags (n=507)	Placebo (n=508)	Behandelingsverschil vs placebo: gemiddelde verandering en 95% BI	Statistische significantie vs. placebo (p-waarde)
Aantal incontinentie-episodes per week	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Aantal micties per 24 uur	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Gemiddeld uitgescheiden volume per mictie (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

*) 97,5% betrouwbaarheidsinterval volgens Bonferroni

Na 12 weken behandeling rapporteerde 23,8% (121/507) in de tolterodine SR 4 mg groep en 15,7% (80/508) in de placebogroep, subjectief geen of minimale blaasproblemen meer te hebben.

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 om ofwel tolterodine of placebo te krijgen. 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 in 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 respectievelijk 5,0 en 11,8 msec bij tolterodinedoses van 2 mg tweemaal daags en 4 mg tweemaal daags, en 19,3 msec bij moxifloxacin (400 mg), dat gebruikt werd als actieve interne controle. Aan de hand van een farmacokinetisch/farmacodynamisch model werd geschat dat de toename van het QT_c-interval bij langzame metabolisatoren (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. De 4 mg dosering tweemaal daags correspondeerde met een driemaal hogere maximale blootstelling (C_{max}) ten opzichte van die van de hoogste therapeutische dosis van tolterodine 4 mg capsules met verlengde afgifte.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid bij pediatrie patiënten is niet aangetoond. Twee pediatrie fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met een duur van 12 weken zijn uitgevoerd, waarbij tolterodinecapsules met verlengde afgifte werden gebruikt. Een totaal van 710 pediatrie 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 waargenomen 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 capsules met verlengde afgifte geven een langzamere absorptie van tolterodine dan de tabletten voor directe afgifte. Als gevolg hiervan worden de maximale serumconcentraties 4 (2-6) uur na toediening van de capsules waargenomen. De schijnbare halfwaardetijd van tolterodine, gegeven als de capsule, is ongeveer 6 uur bij snelle en ongeveer 10 uur bij langzame metaboliseerders (die het CYP2D6 missen). Steady state concentraties worden binnen 4 dagen na toediening bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van de capsules.

Absorptie

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

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

Distributie

Tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet worden voornamelijk aan het orosomucoïd gebonden. De ongebonden fracties bedragen respectievelijk 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 respectievelijk 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 respectievelijk 51% en 29% van wat in de urine wordt teruggevonden.

In het therapeutische doseringsbereik verloopt de farmacokinetiek lineair.

Specifieke patiëntengroepen:

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).

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 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 respectievelijk 20 of 7 maal hoger was dan die 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.

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 spiegels), 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

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose

Poly(vinyl acetaat)
Povidon K30
Docusaatnatrium
Magnesiumstearaat
Hydroxypropylmethylcellulose
Siliciumdioxide
Natriumlaurilsulfaat

Capsulesamenstelling:
Indigokarmijn (E132)
Chinoline geel (alleen in de 2 mg) (E104)
Titaandioxide (E171)
Gelatine

De omhulling van inner tablet bestaat uit:
Ethylcellulose
Tri-ethylcitraat
Methacrylzuur – ethyl-acrylaat copolymeer
1,2-Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
HDPE-fles: de 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 doosje met het juiste aantal blisterverpakkingen van transparant PVC/PE/PVDC Aluminium folie en een bijsluiter.

Verpakkingsgrootten voor de 2 mg capsules:

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

Verpakkingsgrootten voor de 4 mg capsules:

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

Een kartonnen doosje met een witte, ondoorzichtige HDPE fles met het juiste aantal capsules, met een schroefdop en bijsluiter.

Verpakkingsgrootten: 30, 100 en 200 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Novalon S.A.
Rue Saint-Georges, 5
4000 Luik, België

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

RVG 108815
RVG 108816

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 September 2012
Datum van hernieuwing van de vergunning: 15 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 21 februari 2022.