

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolterodinetartraat retard 2 mg Teva, capsules met verlengde afgifte
Tolterodinetartraat retard 4 mg Teva, capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule met verlengde afgifte, hard, 2 mg, bevat 32,70 – 34,50 mg lactosemonohydraat.

Elke capsule met verlengde afgifte, hard, 4 mg, bevat 65,41 – 68,99 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard

De capsule met verlengde afgifte, hard, 2 mg, is een groen opake – groen opake, harde gelatine capsule maat 1 met daarin twee witte, ronde, biconvexe omhulde tabletten.

De capsule met verlengde afgifte, hard, 4 mg, is een lichtblauw opake – lichtblauw opake, harde gelatine capsule maat 1 met daarin vier witte, ronde, biconvexe omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tolterodinetartraat retard Teva is geïndiceerd voor de 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

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 25 augustus 2020

Bladzijde : 2

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 moet na 2-3 maanden opnieuw worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Tolterodinetartraat retard Teva bij kinderen is niet aangetoond (zie rubriek 5.1). Daarom wordt Tolterodinetartraat retard Teva niet aanbevolen bij kinderen.

Wijze van toediening

De capsules met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen en moeten in hun geheel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Tolterodine is gecontra-indiceerd voor patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- urineretentie
- onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom
- myasthenia gravis
- ernstige colitis ulcerosa
- 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 blaasuitgang met een risico op urineretentie
- gastro-intestinale obstructie, bijv. pylorusstenose
- nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- leveraandoeningen (zie rubrieken 4.2 en 5.2)
- autonome neuropathie
- hiatus hernia
- risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit

Er is waargenomen dat meervoudige orale totale dagdoseringen van 4 mg tolterodine met directe afgifte (therapeutisch) en 8 mg tolterodine met directe afgifte (supratherapeutisch) het QTc-interval

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 25 augustus 2020

Bladzijde : 3

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 (zoals cardiomyopathie, myocardiale ischemie, aritmie, congestief hartfalen)
- gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, waaronder Klasse IA (zoals kinidine, procaïnamide) en Klasse III (zoals 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 Interacties).

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

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het 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 (erytromycine en claritromycine), antimycotica (zoals ketoconazol en itraconazol) en antiproteases wordt niet aangeraden in verband met verhoogde serumconcentraties van tolterodine bij langzame CYP2D6-metaboliseerders met het (daarmee verband houdende) risico op 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

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 4

therapeutisch effect van tolterodine verminderd worden door gelijktijdige toediening met muscarinerge cholinerge receptoragonisten. De verlaagde gastrische motiliteit die door antimuscarinerge middelen wordt veroorzaakt, kan de absorptie van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

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.

Geneesmiddeleninteractiestudies 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 van CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 of 1A2 is. Derhalve wordt geen stijging verwacht van de plasmaspiegels van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd wanneer zij in combinatie met tolterodine worden gegeven.

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 bij mensen is onbekend. Derhalve wordt tolterodine 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

Er zijn geen gegevens uit vruchtbaarheidsstudies 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 vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

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

TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 5

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De onderstaande tabel toont de gegevens die met tolterodine in klinisch onderzoek en uit post-marketing ervaring zijn verkregen. De meest gemelde bijwerking was een droge mond die voorkwam bij 23,4% van de patiënten die behandeld werden met tolterodine capsules met verlengde afgifte en bij 7,7% van de patiënten die behandeld werden met placebo.

Orgaansysteem	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Sinusitis		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheid niet nader gespecificeerd	Anafylactoïde reacties
<i>Psychische stoornissen</i>			Nervositeit	Verwardheid, hallucinaties, desoriëntatie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Paresthesie, geheugenverlies	
<i>Oogaandoeningen</i>		Droge ogen, abnormale visus (inclusief abnormale accommodatie)		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			Vertigo	
<i>Hartaandoeningen</i>			Palpaties, hartfalen, aritmie	Tachycardie
<i>Bloedvataandoeningen</i>				Blozen
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Droge mond	Dyspepsie, obstipatie,		Gastro-oesofageale

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 25 augustus 2020
Bladzijde : 6

		buikpijn, flatulentie, diarree		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 verergering van dementie gemeld (zoals verwardheid, desoriëntatie, delusie) nadat behandeling met tolterodine was ingesteld bij patiënten die cholinesteraseremmers innamen om dementie te behandelen.

Pediatrische patiënten

In twee pediatrische fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met een duur van 12 weken, waaraan in totaal 710 pediatrische 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 tolterodinetartraat die aan menselijke vrijwilligers is toegediend, bedraagt 12,8 mg in een enkele dosis van de formulering voor directe afgifte. 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. De symptomen dienen als volgt te worden behandeld:

- ernstige centraal anticholinergische effecten (bijv. hallucinaties, ernstige opwindings): behandelen met fysostigmine
- convulsies of uitgesproken opwindings: behandelen met benzodiazepines
- respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 7

- tachycardie: behandelen met β -blokkers
- urineretentie: behandelen door middel van catheterisatie
- mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of 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 directe afgifte (tweemaal de aanbevolen dagdosering van de formulering met directe 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: Voortplantingssysteem, urinewegen en geslachtshormonen

Farmacotherapeutische sub-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*. 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.

In het fase III 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 Tolterodinetartraat retard 4 mg eenmaal daags na 12 weken, vergeleken met placebo. De absolute verandering en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangssituatie. Het behandelingsverschil Tolterodinetartraat retard versus placebo: geschatte gemiddelde verandering en 95% betrouwbaarheidsinterval.

	Tolterodinetartraat retard 4 mg eenmaal daags (n=507)	Placebo (n=508)	Behandelingsverschil vs. placebo: gemiddelde verandering en 95% BI	Statistische significantie vs. placebo (p-waarde)
--	--	----------------------------	---	--

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 8

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
Gemiddelde 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 Tolterodinetartraat retard-groep en 15,7% (80/508) in de placebogroep subjectief geen of minimale blaasproblemen meer te hebben.

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 directe 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 metabolisateurs (zonder CYP2D6) behandeld met tolterodine 2 mg tweemaal daags vergelijkbaar zijn met de toenames die waargenomen werden bij sterke metabolisateurs 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 (Cmax) van drie keer wat bereikt wordt met de hoogste therapeutische dosis van Tolterodinetartraat retard capsules.

Pediatrie patiënten

De werkzaamheid bij de pediatrie populatie is niet aangetoond. Twee pediatrie fase 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken met een duur van 12 weken zijn

TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 9

uitgevoerd, waarbij tolterodinecapsules met verlengde afgifte werden gebruikt. Een totaal van 710 pediatrische 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 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 van de capsules bereikt.

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

Absorptie

Na orale toediening ondergaat tolterodine een door CYP2D6 gekatalyseerd first-pass-metabolisme in de lever waarbij de 5-hydroxymethyl-metaboliët, een belangrijke farmacologisch even effectieve metaboliët, 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-hydroxymethyl-metaboliët binden primair aan het orosomucosoid. De ongebonden fracties bedragen respectievelijk 3,7% en 36%. Het verdelingsvolume van tolterodine is 113 liter.

Biotransformatie

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-hydroxymethylmetaboliët. Verdere metabolisering leidt tot de vorming van het 5-carboxyzuur en N-gedealkyleerde 5-carboxyzuurmetaboliëten, die respectievelijk 51% en 29% bedragen van de in urine teruggevonden metaboliëten. 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-hydroxymethylmetaboliët waargenomen.

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 25 augustus 2020

Bladzijde : 10

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.

Eliminatie

De uitscheiding van radioactiviteit na toediening van [14C]-tolterodine bedraagt bij benadering 77% in de urine en 17% in de feces. Minder dan 1% van de dosis wordt als onveranderd geneesmiddel teruggevonden en ongeveer 4% als 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.

Specifieke patiëntengroepen

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

De gemiddelde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetaboliet is verdubbeld bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (inulineklaring GFR \leq 30 ml/min). De plasmaspiegels van de 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).

Pediatrische 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.

Reproductietoxiciteitsstudies zijn uitgevoerd bij muizen en konijnen.

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 25 augustus 2020

Bladzijde : 11

Bij muizen was er geen effect van tolterodine op de vruchtbaarheid of voortplantingsfunctie. Tolterodine veroorzaakte embryonale sterfte en misvormingen bij 20 of 7 maal hogere blootstelling in plasma (Cmax of AUC) dan waargenomen bij behandelde mensen.

Bij konijnen werden geen misvormingen waargenomen bij 20 of 3 maal hogere blootstelling in plasma (Cmax 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

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Poly(vinylacetaat)
Povidon
Silicium
Natriumlaurylsulfaat
Natriumdocusaat
Magnesiumstearaat (E470b)
Hydroxypropylmethylcellulose

Capsulesamenstelling:

- Indigocarmijn (E132)
- Quinolinegeel (alleen in de 2 mg capsules)(E104)
- Titaandioxide (E171)
- Gelatine.

Omhulling bestaande uit:

- Ethylcellulose
- Triethylcitraat
- Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer
- 1,2-propyleenglycol.

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 12

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

Blisterverpakking

Een kartonnen doosje met de juiste hoeveelheid blisterverpakkingen van transparant PVC/PE/PVDC-Aluminiumfolie en een bijsluiter.

HDPE potverpakking

Een kartonnen doosje met een wit opake HDPE-fles met de juiste hoeveelheid capsules met een schroefdop en een bijsluiter.

Blisterverpakkingen met: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 80, 84, 90, 98, 100, 160, 200, 280 capsules met verlengde afgifte

HDPE-flessen met: 30, 60, 100, 200 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

**TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 2 MG TEVA
TOLTERODINETARTRAAAT RETARD 4 MG TEVA
capsules met verlengde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 augustus 2020

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 13

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

RVG 109788, capsules met verlengde afgifte 2 mg

RVG 109789, capsules met verlengde afgifte 4 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2012

Datum van laatste verlenging: 19 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 2 november 2020

0820.7v.EV