


Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807 Pag. 1 van 10

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Tolterodinetartraat Aurobindo SR 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 2 mg tolterodinetartraat, overeenkomend met 1.37 mg tolterodine.

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 4 mg tolterodinetartraat, overeenkomend met 2.74 mg tolterodine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 2 mg harde capsule met verlengde afgifte bevat 32.70-34.50 mg lactose monohydraat.

Elke 4 mg harde capsule met verlengde afgifte bevat 65.41-68.99 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte

De 2 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn ondoorzichtige groene gelatine capsules, maat 1.
De capsules bevatten twee witte, ronde, biconvexe omhulde tabletten.

De 4 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn ondoorzichtige lichtblauwe gelatine capsules, maat 1.
De capsules bevatten vier witte, ronde, biconvexe omhulde tabletten.

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 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

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807 Pag. 2 van 10

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

Wijze van toediening

De harde 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 bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één 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 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
- 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, procainamide) 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 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.

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807 Pag. 3 van 10

Patiënten met de zeldzame erfelijke problemen galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 (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 therapeutisch effect van tolterodine verminderd worden door gelijktijdige toediening met 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.

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 Tolterodinetartraat Aurobindo SR 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

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807	Pag. 4 van 10

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

De tabel hieronder 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 SR en bij 7,7% van de patiënten die behandeld werden met placebo.

Body System Class	Zeer vaak (\geq 1/10)	Vaak (\geq 1/100 tot $<$ 1/10)	Soms (\geq 1/1.000 tot $<$ 1/100)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid niet nader gespecificeerd	Anafylactische reacties
Psychische stoornissen			Nervositeit	Verwardheid, hallucinaties, desoriëntatie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Paresthesie, geheugenverlies	
Oogaandoeningen		Droge ogen, abnormale visus, (waaronder abnormale accommodatie)		
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpitaties, hartfalen, aritmie	Tachycardie
Bloedvat-aandoeningen				Blozen (Flushing)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Droge mond	Dyspepsie, obstipatie, buikpijn, flatulentie, diarree		Gastro-oesofageale reflux, braken
Huid- en onderhuid-aandoeningen				Angio-oedeem, droge huid

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte		
RVG 109794 en 109795		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1807 Pag. 5 van 10

Nier- en urineweg-aandoeningen		Dysurie	Urineretentie	
Algemene aandoeningen		Vermoeidheid, perifeer oedeem	Pijn op de borst	

Er zijn gevallen van verergering van dementie gemeld (zoals verwardheid, desoriëntatie, delusie) nadat tolterodine was ingesteld bij patiënten die cholinesteraseremmers innamen om dementie te behandelen.

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 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 opwinding): behandelen met fysostigmine
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing
- Tachycardie: behandelen met beta-blokkers
- Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie
- 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

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807	Pag. 6 van 10

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Urogenitaal systeem en geslachtshormonen

Farmacotherapeutische subgroep: urologische spasmolytica

ATC Code: G04B D07

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

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 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 SR 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% CI	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
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 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 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

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807 Pag. 7 van 10

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 tolterodine doseringen van respectievelijk 2 mg tweemaal daags en 4 mg tweemaal daags en 19,3 msec voor moxifloxacin (400 mg) dat gebruikt werd als een actieve, interne controle. Een farmacokinetisch/farmacodynamisch model schatte dat QTc-interval-toenames bij zwakke metaboliseerders (zonder CYP2D6) behandeld met tolterodine 2 mg tweemaal daags vergelijkbaar zijn met de toenames die waargenomen werden bij sterke metaboliseerders die 4 mg tweemaal daags kregen. Bij beide doseringen van tolterodine overschreed niemand, onafhankelijk van het metabool profiel, de 500 msec voor absoluut QTcF of de 60 msec verandering ten opzichte van baseline, die beschouwd worden als drempelwaarden voor bijzondere zorgelijkheid. De 4 mg tweemaal daagse dosering komt overeen met een piekblootstelling (C_{max}) van drie keer wat bereikt wordt met de hoogste therapeutische dosis van Tolterodine SR 4 mg capsules.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid bij de pediatrische populatie 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 harde 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 een door CYP2D6 gekatalyseerd first-passmetabolisme 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 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-

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807 Pag. 8 van 10

hydroxymethylmetabool. 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-hydroxymethylmetabool waargenomen.

De 5-hydroxymethylmetabool is farmacologisch actief en even sterk werkzaam als tolterodine. Vanwege de verschillen in eiwitbindingseigenschappen van tolterodine en de 5-hydroxymethylmetabool, is de blootstelling (AUC) aan ongebonden tolterodine bij langzame metaboliseerders vergelijkbaar met de gecombineerde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetabool 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 5-hydroxymethylmetabool. De gecarboxyleerde metabool en de overeenkomstige gedealkyleerde metabool zorgen respectievelijk voor ongeveer 51% en 29% van de uitscheiding in de urine.

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-hydroxymethylmetabool waargenomen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Verminderde nierfunctie:

De gemiddelde blootstelling aan ongebonden tolterodine en de 5-hydroxymethylmetabool 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.

Reproductiestudies zijn uitgevoerd bij muizen en konijnen.

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807 Pag. 9 van 10

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 (C_{max} of AUC) dan waargenomen bij behandelde mensen.

Bij konijnen werden geen misvormingen waargenomen, maar de studies werden uitgevoerd bij 20 of 3 maal hogere blootstelling in plasma (C_{max} of AUC) dan die verwacht worden bij behandelde mensen.

Tolterodine verlengt, evenals haar actieve humane metabolieten, de duur van de actiepotentiaal (90% repolarisatie) bij Purkinje vezels, 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
Polyvinylacetaat
Povidon K30
Siliciumdioxide (E 551)
Natriumlaurilsulfaat
Docusaat natrium
Magnesiumstearaat (E 572)
Hypromellose type 2208 K100M

Capsule samenstelling:

- Indigokarmijn (E132)
- Chinolinegeel (E 104) (alleen in 2 mg)
- Titaandioxide (E171)
- Gelatine

Coating bestaat uit:

- Ethylcellulose
- Triethylcitraat
- Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer (1:1)
- Propyleenglycol (E 1520)


6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

HDPE flacon: Houdbaarheid na eerste opening is 200 dagen.

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg en 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte RVG 109794 en 109795	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1807 Pag. 10 van 10

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een kartonnen doos met het juiste aantal blisterverpakkingen van transparante PVC / PE / PVDC Aluminium folie en een gebruiksaanwijzing.

Een kartonnen doos met een witte ondoorzichtige HDPE flacon met het juiste aantal capsules met schroefdop en een gebruiksaanwijzing.

Verpakkingsgroottes voor 2 mg capsules:

Blisterverpakkingen: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 capsules met verlengde afgifte
Flacons: 30, 100, 200 capsules

Verpakkingsgroottes voor 4 mg capsules:

Blisterverpakkingen: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 98, 100 capsules met verlengde afgifte
Flacons: 30, 100, 200 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

Tolterodinetartraat Aurobindo SR 2 mg, harde capsules met verlengde afgifte: RVG 109794
Tolterodinetartraat Aurobindo SR 4 mg, harde capsules met verlengde afgifte: RVG 109795

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 oktober 2012
Datum van hernieuwing van de vergunning: 24 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 9 september 2018