

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Detrusitol SR 2 mg, capsules met verlengde afgifte, hard.

Detrusitol SR 4 mg, capsules met verlengde afgifte, hard.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule met verlengde afgifte bevat 2 mg of 4 mg tolterodinetartraat overeenkomend met respectievelijk 1,37 mg en 2,74 mg tolterodine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Iedere 2 mg capsule met verlengde afgifte bevat een maximum van 61,52 mg aan sucrose.

Iedere 4 mg capsule met verlengde afgifte bevat een maximum van 123,07 mg aan sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte

De 2 mg capsule met verlengde afgifte is blauw-groen met witte opdruk (symbool en 2).

De 4 mg capsule met verlengde afgifte is blauw met witte opdruk (symbool en 4).

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

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.

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

Het effect van de behandeling moet na 2-3 maanden opnieuw worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

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

4.3 Contra-indicaties

Tolterodine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Urineretentie
- Onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- Bekende overgevoeligheid voor tolterodine of hulpstoffen (zie rubriek 6)
- 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, 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).

Urineretentie

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.

Informatie over hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie 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 antimuscarinerige 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, 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 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 Detrusitol 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.

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen vermeld in de onderstaande tabel zijn gepresenteerd per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentiecategorie, volgens de volgende conventie: 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); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1000$, < 1/100)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Sinusitis		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid niet nader gespecificeerd	Anafylactische reacties
Psychische stoornissen			Nervositeit	Verwardheid, hallucinaties, desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Paresthesie, geheugenverlies	
Oogaandoeningen		Droge ogen, abnormale visus, (waaronder abnormale accommodatie)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpataties, hartfalen, aritmie	Tachycardie
Bloedvataandoeningen				Blozen (Flushing)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond	Dyspepsie, obstipatie, 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 verergering van dementie gemeld (zoals verwardheid, desoriëntatie, delusie) nadat tolterodine was ingesteld bij patiënten die cholinesteraseremmers innamen om dementie te behandelen.

Pediatrie 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 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 categorie: urologische spasmolytica
ATC code: G04B D07.

Werkingsmechanisme

Tolterodine is een competitieve, specifiek mucarinerge receptorantagonist met selectiviteit voor de blaas boven de speekselklieren *in vivo*.

Farmacodynamische effecten

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 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 Detrusitol SR 4 mg eenmaal daags na 12 weken, vergeleken met placebo. De absolute verandering en procentuele verandering ten opzichte van de

uitgangssituatie. Het behandelingsverschil Detrusitol SR versus placebo: geschatte gemiddelde verandering en 95% betrouwbaarheidsinterval.

	Detrusitol 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
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 Detrusitol SR 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 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) 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 Detrusitol SR 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 uitgevoerd, waarbij tolterodine capsules 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 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 metabolisierders (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-metabooliet, een belangrijke farmacologisch even effectieve metabooliet gevormd wordt. De absolute biologische beschikbaarheid van tolterodine is 17% bij snelle metabolisierders (het merendeel van de patiënten) en 65% bij langzame metabolisierders (CYP2D6-deficiënten).

Distributie

Tolterodine en de 5-hydroxymethyl-metabooliet 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-hydroxymethylmetabooliet. Verdere metabolisering leidt tot de vorming van het 5-carboxyzuur en N-gedealkyleerde 5-carboxyzuurmetaboolieten, die respectievelijk 51% en 29% bedragen van de in urine teruggevonden metaboolieten. Een klein deel van de bevolking (ongeveer 7%) heeft helemaal geen CYP2D6-activiteit. De geïdentificeerde route waarlangs het metabolisme bij deze individuen (langzame metabolisierders) 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 metabolisierders. De systemische klaring van tolterodine bij snelle metabolisierders is ongeveer 30 l/uur. Bij langzame metabolisierders leidt de verminderde klaring tot significant hogere serumconcentraties van tolterodine (ongeveer een zevenvoudige verhoging) en worden verwaarloosbare concentraties van de 5-hydroxymethylmetabooliet waargenomen.

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

De farmacokinetiek is lineair in het therapeutische doseringsgebied.

Leverfunctiestoornissen

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

Verminderde nierfunctie: 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.

Reproductiestudies zijn uitgevoerd bij muizen en konijnen.

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 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

Inhoud van de capsule met verlengde afgifte

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)

Hypromellose

Surelease E-7-19040 clear

Ethylcellulose

Middellange keten triglyceriden

Oleïnezuur

De verlengde afgifte capsulehuls bevat

Gelatine

Drukinkt

Schellak glazuur, E904
Titaniumdioxide, E171
Propyleenglycol, E1520
Simeticon

Kleurstoffen in de blauw-groene 2 mg capsule met verlengde afgifte

Indigokarmijn, E132
Geel ijzeroxide, E172
Titaniumdioxide, E171

Kleurstoffen in de blauwe 4 mg capsule met verlengde afgifte

Indigokarmijn, E132
Titaniumdioxide, E171

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Detrusitol SR 2 mg, 4 mg capsules met verlengde afgifte in blisterverpakkingen van PVC/PVDC en aluminiumfolie: 3 jaar
Detrusitol SR 2 mg, 4 mg capsules met verlengde afgifte in HDPE-flessen met LDPE-sluiting: 2 jaar
Detrusitol SR 2 mg, 4 mg capsules met verlengde afgifte in HDPE-flessen met polypropyleen sluiting: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet boven 25°C bewaren.
Flacons: in de originele verpakking bewaren
Blisters: bewaar de blister in de omdoos

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Detrusitol SR capsules met gereguleerde afgifte zijn verpakt in ofwel een blisterverpakking gemaakt van PVC/PVDC en aluminiumfolie met hitteverzegelde PVDC-coating of in HDPE flacons voorzien van een LDPE schroefdeksel of in HDPE flacons voorzien van een polypropyleenschroefdeksel.

Verpakkingsgrootten

Detrusitol SR capsules met verlengde afgifte van 2 en 4 mg zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 7, 14, 28, 49, 84, 98 en 280 capsules, en in flacons van 30, 100 en 200 capsules. Ziekenhuisverpakkingen zijn verkrijgbaar als blisterverpakkingen van 80, 160 en 320 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 26669 (2 mg capsule) en RVG 26670 (4 mg capsule)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 september 2001
Datum van laatste verlenging: 23 maart 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 9 januari 2025