

**Tolterodine** G04BD07, januari 2018

## Indicatie

Urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de muscarine-antagonisten van november 2016 wordt **tolterodine** door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van urge-incontinentie gelijkwaardig aan de meeste andere muscarine-antagonisten.(1)

Tolterodine is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij het overactieve blaas syndroom.(2) Tolterodine is sinds 1997 internationaal in de handel.

**Ervaring:** tolterodine is bij een middel groot aantal ouderen bestudeerd in RCTs.

**Effectiviteit:** tolterodine in vergelijking met placebo effectief in het verminderen van urge-incontinentie episodes en urinelozingen bij patiënten ouder dan 65 jaar.(3) Tolterodine is vergelijkbaar met fesoterodine in het verminderen van de urinefrequentie, urinelozingen en nycturie bij patiënten ouder dan 75 jaar.(4)

**Bijwerkingen:** droge mond treedt vaker op bij het gebruik van tolterodine 4 mg (OR 2,40 95% BI 1,25-4,60) bij ouderen tussen de 65-74 jaar en bij patiënten van 75 jaar en ouder (OR 3,65 95 % BI 1,46-9,11) in vergelijking met placebo. De Number-Needed to Harm (NNH) is: 6-8. Droge mond komt bij tolterodine minder vaak voor in vergelijking met fesoterodine. Obstipatie komt vaker voor bij het gebruik van tolterodine 4 mg (OR 1,37 95% BI 0,59-3,20) in vergelijking met placebo. Vooral urineretentie, benigne prostaathypertrofie en kamerhoekglaucoom zijn als contra-indicaties bij de oude patiënt van belang.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen), vooral CYP3A4-remmers.

**Farmacokinetiek:** geen studies bij ouderen.

**Dosering:** de aanbevolen dosering is voor ouderen: 2 mg 2x per dag of 4mg met gereguleerde afgifte 1x per dag.

**Gebruiksgemak:** 1-2x daags. Tabletten mogen worden fijngemalen, capsules niet.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 jaar zijn er geïncludeerd: 687

Hoeveel patiënten ≥75 jaar zijn er geïncludeerd: 174

Hoeveel patiënten >85 jaar zijn er geïncludeerd: niet bekend

## **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 2.558 mannen en 2.493 vrouwen

≥75 jaar: 3.247 mannen en 4.523 vrouwen

## **Effectiviteit**

### **(Urgency) urinaire incontinentie (UII)/urgency episodes**

Tolterodine is onderzocht in drie studies, een gepoolde analyse van twee RCT's, een placebogecontroleerde trial en een fase III studie. Het gebruik van 4 mg extended release (ER) tolterodine geeft een significante verbetering in het aantal urgency episodes/dag in vergelijking met een placebo ( $P=0,03$ ) bij patiënten  $\geq 65$  jaar.(3) In vergelijking met 8 mg fesoterodine is er geen significant verschil in vermindering van het aantal urge-episodes bij 65-74 jaar ( $p=0,13$ ) en bij  $\geq 75$  jaar ( $p=0,28$ ). (4)

Het aantal incontinentie episodes neemt na 12 weken statistisch significant af ( $p=0,001$ ) voor tolterodine in vergelijking met placebo bij patiënten  $\geq 65$  jaar.(3)

Een andere studie toonde aan dat tolterodine 2 mg (tweemaal daags) significant effectiever is in vergelijking met placebo in het verminderen van urinaire incontinentie/24 uur ( $p=0,007$ ). (5)

### **Mictiefrequentie**

Tolterodine verbeterde het aantal urinelozen ( $p=0,001$ ) bij patiënten  $\geq 75$  jaar in vergelijking met placebo. Bij het gebruik van tolterodine verschilt de mictiefrequentie in vergelijking met fesoterodine niet significant bij 65-74 jarigen ( $p=0,0511$ ) en bij patiënten  $\geq 75$  jaar ( $p=0,5735$ ). (4)

Tolterodine 1 mg en 2 mg (2x daags) zijn significant effectiever in vergelijking met placebo in het verminderen van urinelozen/24 uur ( $p=0,0001$ ). (5)

### **Nycturie**

Nycturie neemt niet statistisch significant af ( $p=0,47$  bij 65-74 jaar) bij het gebruik van tolterodine in vergelijking met fesoterodine. (4)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?**

De NNT is voor dit middel niet bepaald.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee niet van belang, het effect wordt binnen 12 weken bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Voor tolterodine 4 mg ER is er in vergelijking met placebo een verhoogde kans op een droge mond (OR 4,13 95% BI 2,27-7,52). (3) Het risico op een droge mond is bij gebruik

van tolterodine 1 mg of 2 mg (2x daags) significant hoger in vergelijking met placebo (respectievelijk: OR 3,66 95% BI 1,49-9,00 en OR 7,25 95% BI 2,98-17,64).(5)

De Number Needed to Harm (NNH) is: 6-8. (3,5) Voor tolterodine 4 mg is het risico op de bijwerking 'droge mond' in vergelijking met fesoterodine 8 mg lager voor zowel ouderen 65-74 jaar (OR 0,33 95% BI 0,23-0,47) als  $\geq$  75 jaar (OR 0,51 95% BI 0,30-0,85).(1,4)

Het risico op obstipatie is bij het gebruik van tolterodine 4 mg ER verhoogd in vergelijking met de placebo (OR 1,37 95% BI 0,59-3,20).(3) Het NNH voor het optreden van obstipatie bij tolterodine gebruik is 20-63.(3,5)

Voor tolterodine is het risico op de bijwerking 'obstipatie' min of meer vergelijkbaar met fesoterodine voor ouderen 65-74 jaar (OR 0,87 95% BI 0,47-1,61) en voor ouderen  $\geq$  75 jaar (OR 0,70 95% BI 0,32-1,53).(1,3)

Hoofdpijn komt iets vaker, maar niet significant, voor bij het gebruik van tolterodine in vergelijking met placebo (OR 1,19 95% BI 0,42-3,36). Hoofdpijn komt minder vaak, maar niet significant, voor bij het gebruik van Tolterodine in vergelijking met Fesoterodine bij patiënten van 65-74 jaar (OR 0,48 95% BI 0,20-1,15). Bij patiënten van  $\geq$  75 jaar is het risico vergelijkbaar (OR 0,96 95% BI 0,13-6,94).(1,5)

#### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

#### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

#### **Anticholinerge effecten**

Droge mond en hoofdpijn komen zeer vaak ( $> 10\%$ ) voor. Vaak (1-10%) kunnen optreden: droge ogen, abnormale visus waaronder abnormale accommodatie, obstipatie. Niet bekend is de frequentie waarmee de bijwerkingen verwardheid, hallucinaties en desoriëntatie optreden.

#### **Delier**

Hallucinaties, verwardheid en desoriëntatie kunnen voorkomen (frequentie niet bekend).

#### **Duizeligheid**

Vaak (1-10%).

#### **Valneiging en/of motorische functie**

Een vaak (1-10%) voorkomende bijwerking is duizeligheid, slaperigheid en abnormale visus waaronder abnormale accommodatie. Op theoretische gronden zou hierdoor het valrisico kunnen worden verhoogd.

#### **Sedatieve effecten**

Vaak (1-10%) komen als bijwerking duizeligheid, slaperigheid. Verwardheid, hallucinaties en desoriëntatie kunnen ook voorkomen (frequentie niet bekend).

#### **Orthostatische effecten**

Niet bekend.

### **Effect op voedselinname**

Als bijwerking komt zeer vaak (> 10%) droge mond voor. Vaak (1-10%) komen verstoring in het spijsverteringssysteem (dyspepsie), obstipatie, buikpijn, flatulentie, braken en diarree voor.

### **Hemostase**

Nee.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Hartkloppingen (palpaties) komen vaak (1-10%) voor en soms (0,1-1%) is er sprake van de bijwerkingen tachycardie, hartfalen of aritmie.

### **Cognitie**

Verwardheid, hallucinaties en desoriëntatie kunnen optreden (frequentie niet bekend).

## **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Tolterodine geeft zeer vaak anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond en vaak problemen met het zicht, duizeligheid en obstipatie. Ook komen hartkloppingen (palpaties) voor als bijwerking.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Tolterodine wordt in de lever gemetaboliseerd door CYP2A6 en/of CYP3A3. De werking van tolterodine kan worden verzwakt of versterkt door middelen die CYP3A4 remmen of induceren. Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Vooraf urineretentie, benigne prostaathypertrofie en kamerhoekglaucoom zijn als contra-indicaties bij de oude patiënt van belang.

## **Farmacokinetiek**

Tolterodine wordt gemetaboliseerd door de lever, door langzame metaboliseerders door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en door snelle metaboliseerders door CYP2D6. De terminale halfwaardetijd is 2-3 uur voor tabletten, 6 uur voor capsules met gereguleerde afgifte en bij langzame metaboliseerders 10 uur. Excretie van tolterodine is voor 77% renaal en voor 17% via de feces.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

De biologische beschikbaarheid is voor snelle metaboliseerders 17% en voor langzame metaboliseerders 65%. Bij snelle metaboliseerders kan door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen de biologische beschikbaarheid hoger zijn.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

### **Dosis**

De aanbevolen dosering is voor volwassenen, inclusief ouderen: 2 mg 2x daags of 4 mg met gereguleerde afgifte 1x per dag.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min) is de dosering 2mg eenmaal daags.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij leverfunctiestoornissen dosering aanpassen naar 2mg/dag.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Tolterodine moet 1x (capsules met gereguleerde afgifte) of 2x (tabletten) per dag worden ingenomen. De tabletten mogen worden fijngemaakt, maar dit gaat moeilijk en zorgt voor een vieze smaak. Capsules met gereguleerde afgifte mogen niet worden fijngemalen.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Nee.(2)

## **Stop informatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Wanneer er gestopt wordt met het middel kunnen de symptomen van overactieve blaas terugkeren, of verergeren.(2) Alvorens met een andere anticholinerge therapie te beginnen, dient men een interval van ongeveer een week te hanteren na het stoppen van de behandeling met tolterodine.

Het advies van Ephor is om de balans van werkzaamheid en bijwerkingen na 12 weken behandeling te evalueren.

## **Referenties**

1. <http://www.ephor.nl/media/1354/muscarine-antagonisten-rapport-november-2016.pdf>
2. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiters Tolterodine: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,107473](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,107473)
3. Zinner, N. R., Mattiasson, A., & Stanton, S. L. (2002). Efficacy, Safety, and Tolerability of Extended-Release Once-Daily Tolterodine Treatment for Overactive Bladder in Older versus Younger Patients. *J Am Geriatrics Soc*, 50(5), 799-807
4. DuBeau, C. E., Morrow, J. D., Kraus, S. R., Creanga, D., & Bavendam, T. (2012). Efficacy and tolerability of fesoterodine versus tolterodine in older and younger subjects with overactive bladder: A post hoc, pooled analysis from two placebo-controlled trials. *Neuro-urology and Urodynamics*, 31(8), 1258-1265.
5. Malone-Lee, J. G., Walsh, J. B., Maugourd, M. F., & Tolterodine in the Elderly Study Group. (2001). Tolterodine: a safe and effective treatment for older patients with overactive bladder. *J Am Geriatrics Soc*, 49(6), 700-705.