

Tolterodine G04BD07, mei 2019

Indicatie

Symptomatische behandeling van urgency-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en aandrang zoals kan voorkomen bij het overactieve blaas syndroom.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Tolterodine wordt door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van urge-incontinentie gelijkwaardig aan de meeste andere muscarine-antagonisten.(3)

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

Gebruiksgemak: 1-2x daags. Tabletten mogen worden fijngemalen, maar dit gaat moeilijk en zorgt voor een vieze smaak. De capsules niet fijnmalen.

Stopinformatie: het advies van Ephor is om de balans van werkzaamheid en bijwerkingen na 8-12 weken behandeling te evalueren.

Ervaring: tolterodine is bij een middel groot aantal ouderen (>600) bestudeerd in RCTs.

Effectiviteit

Tolterodine 4 mg extended release (ER) is significant beter in verminderen van het aantal urgency episodes/dag in vergelijking met een placebo (P=0,03) bij patiënten ≥ 65 jaar.(4)

Tolterodine is vergelijkbaar met fesoterodine in het verminderen van de urinefrequentie, urinelozingen en nycturie bij patiënten ouder dan 75 jaar.(5)

Tolterodine 2 mg (tweemaal daags) is significant effectiever in vergelijking met placebo in het verminderen van urinaire incontinentie/24 uur (p=0,007).(6)

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.

Vooraf 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.

Uitgebreide tekst

Dosis

De aanbevolen dosering is voor volwassenen, inclusief ouderen: 2 mg tablet 2x daags of 4 mg capsule 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 1x (capsules met gereguleerde afgifte) of 2x (tabletten) per dag innemen. 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.

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.(1) 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.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 jaar zijn er geïncludeerd: 687

Hoeveel patiënten \geq 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 2017)

65-74 jaar: 2.864 mannen en 2.693 vrouwen.

\geq 75 jaar: 3.641 mannen en 4.865 vrouwen.

Tolterodine is sinds 1997 internationaal in de handel.

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 ≥ 65 jaar.(4)

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 ≥ 75 jaar ($p=0,28$). (5)

Het aantal incontinentie episodes neemt na 12 weken statistisch significant af ($p=0,001$) voor tolterodine in vergelijking met placebo bij patiënten ≥ 65 jaar.(4)

Tolterodine 2 mg (tweemaal daags) is significant effectiever in vergelijking met placebo in het verminderen van urinaire incontinentie/24 uur ($p=0,007$). (6)

Mictiefrequentie

Tolterodine verbeterde het aantal urinelozingen ($p=0,001$) bij patiënten ≥ 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 ≥ 75 jaar ($p=0,5735$). (5)

Tolterodine 1 mg en 2 mg (2x daags) zijn significant effectiever in vergelijking met placebo in het verminderen van urinelozingen/24 uur ($p=0,0001$). (6)

Nycturie

Nycturie neemt niet statistisch significant af ($p=0,47$ bij 65-74 jaar) bij het gebruik van tolterodine in vergelijking met fesoterodine. (5)

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 4 weken bereikt. (2)

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). (4)

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). (6)

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).(3,5)

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).(4)

Het NNH voor het optreden van obstipatie bij tolterodine gebruik is 20-63.(4,6)

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).(3,4)

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).(3,6)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: zeer vaak (> 10%) droge mond en hoofdpijn komen. Vaak (1-10%): 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: vaak (1-10%) duizeligheid, slaperigheid en abnormale visus waaronder abnormale accommodatie. Op theoretische gronden zou hierdoor het valrisico kunnen worden verhoogd.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) duizeligheid en slaperigheid. Verwardheid, hallucinaties en desoriëntatie kunnen ook voorkomen (frequentie niet bekend).

Orthostatische effecten: niet bekend.

Effect op voedselinname: zeer vaak (> 10%) droge mond. Vaak (1-10%) dyspepsie, obstipatie, buikpijn, flatulentie, braken en diarree.

Hemostase: nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) hartkloppingen (palpitaties), soms (0,1-1%) tachycardie, hartfalen of aritmie.

Cognitie: verwardheid, hallucinaties en desoriëntatie (frequentie niet bekend).

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 is een competitieve cholinerge receptorantagonist met selectiviteit voor de blaas. Het vergroot de capaciteit van de blaas, vertraagt de eerste aandrang tot urineren en vermindert de mictiefrequentie bij een hyperactieve blaas.

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.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee.(1)

Referenties

1. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiter [tolterodine](#).
2. Preparaattekst farmacotherapeutisch Kompas [tolterodine](#).
3. Ephor rapport [Muscarine-antagonisten](#).
4. Zinner, N. R., Mattiasson, A., & Stanton, S. L. (2002). Efficacy, Safety, and Tolerability of Extended-Release OnceDaily Tolterodine Treatment for Overactive Bladder in Older versus Younger Patients. *J Am Geriatrics Soc*, 50(5), 799-807
5. 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.
6. 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.