

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Detrusitol® 1 mg Filmtabletten
Detrusitol® 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 1 mg/ 2 mg Tolterodin[(R,R)-tartrat], entsprechend 0,68 mg/ 1,37 mg Tolterodin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Die Filmtabletten sind weiß, rund und bikonvex. Die 1-mg-Filmtablette trägt als Prägung die Buchstaben TO mit jeweils einem Bogen darüber und darunter. Die 2-mg-Filmtablette trägt als Prägung die Buchstaben DT mit jeweils einem Bogen darüber und darunter.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)
Die empfohlene Dosis ist zweimal täglich 2 mg. Bei Unverträglichkeiten kann die Dosis auf zweimal täglich 1 mg reduziert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR \leq 30 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis zweimal täglich 1 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Der Behandlungserfolg sollte nach 2 bis 3 Monaten überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit von Detrusitol ist bei Kindern nicht nachgewiesen worden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Detrusitol für Kinder nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Tolterodin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Harnretention,
- unbehandeltem Engwinkelglaukom,
- Myasthenia gravis,
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der Hilfsstoffe (siehe Abschnitt 6),
- schwerer Colitis ulcerosa,
- toxischem Megakolon.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tolterodin soll nur mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit

- obstruktiven Harnabflussstörungen verbunden mit dem Risiko des Harnverhalts,

- obstruktiven Störungen des Gastrointestinaltrakts, z. B. Pylorusstenose,
- eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),
- Lebererkrankungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),
- autonomer Neuropathie,
- Hiatushernie,
- Neigung zu Darmträgheit.

Es hat sich gezeigt, dass nach oraler Mehrfachgabe einer Tagesdosis von 4 mg (therapeutische Dosis) und 8 mg (supratherapeutische Dosis) schnell freisetzendem Tolterodin das QT-Intervall verlängert wird (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Veränderung ist unklar und dürfte von den individuellen Risikofaktoren und Anfälligkeiten des Patienten abhängen. Tolterodin sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung vorsichtig eingesetzt werden. Dies können u. a. sein

- angeborene oder erworbene QT-Verlängerung,
- Elektrolytstörungen, wie z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie,
- Bradykardie,
- manifeste, vorbestehende Herzerkrankungen (z. B. Kardiomyopathie, ischämische Herzkrankheit, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz),
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, einschließlich Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Procainamid) und III (z. B. Amiodaron, Sotalol).

Dies gilt ganz besonders, wenn stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.1). Eine gleichzeitige Behandlung mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Harnverhalt

Wie bei allen medikamentösen Behandlungen für imperativen Harndrang und Dranginkontinenz sollen organische Ursachen vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile

Detrusitol 1 mg und 2 mg Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät können darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu "natriumfrei" ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige systemische Behandlung mit stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin und Clarithromycin), Antimykotika (z. B. Ketokonazol und Itraconazol) und Antiproteasen wird nicht empfohlen, da aufgrund der erhöhten Tolterodin-Konzentrationen im Serum bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern ein daraus folgendes erhöhtes Risiko einer Überdosierung besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit antimuscarinerner Wirkung kann möglicherweise die therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken.

Umgekehrt kann die therapeutische Wirkung von Tolterodin durch gleichzeitige Gabe von cholinergen Muscarinrezeptor-Agonisten vermindert werden.

Die Wirkung von motilitätsanregenden Arzneimitteln wie Metoclopramid und Cisaprid kann durch Tolterodin vermindert werden.

Gleichzeitige Gabe von Fluoxetin (ein starker Inhibitor von CYP2D6) bewirkt jedoch keine klinisch relevante Wechselwirkung, da Tolterodin und sein CYP2D6-abhängiger Metabolit, 5-Hydroxymethyltolterodin, äquipotent sind.

In Interaktionsstudien zeigte sich kein Hinweis auf Wechselwirkungen mit Warfarin oder kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel).

In einer klinischen Studie wurde nachgewiesen, dass es sich bei Tolterodin nicht um einen metabolischen Inhibitor von CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 oder 1A2 handelt. Deshalb ist ein Anstieg der Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, bei gleichzeitiger Anwendung mit Tolterodin nicht zu erwarten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Tolterodin bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Detrusitol während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Tolterodin in die Muttermilch vor. Die Anwendung von Tolterodin sollte in der Stillzeit vermieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Akkommodationsstörungen hervorrufen und die Reaktionszeit beeinflussen. Deshalb sind negative Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen möglich.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Tolterodin leichte bis mäßige antimuscarinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Dyspepsie und trockene Augen verursachen.

Tabelle 1 reflektiert Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sowie nach Anwendung seit Zulassung von Detrusitol. Die am häufigsten genannte Nebenwirkung war Mundtrockenheit bei 35 % der mit Detrusitol Filmtabletten und bei 10 % der mit Placebo behandelten Patienten. Kopfschmerzen wurden ebenfalls sehr häufig beschrieben und traten bei 10,1 % der mit Detrusitol Filmtabletten und 7,4 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die untenstehende Tabelle 1 zeigt alle Nebenwirkungen geordnet nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Bei Patienten, die Cholinesterasehemmer zur Behandlung einer Demenzerkrankung einnahmen, wurden Fälle einer Verschlechterung von Demenzsymptomen (z. B. Verwirrung, Orientierungsstörung, Wahnvorstellungen) nach Therapiebeginn mit Tolterodin berichtet.

Kinder und Jugendliche

In zwei randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden pädiatrischen Phase-III-Studien bei insgesamt 710 Kindern über 12 Wochen war der Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen, Durchfall oder Verhaltensstörungen in der mit Tolterodin behandelten Patientengruppe höher als in der Placebogruppe (Harnwegsinfektionen: Tolterodin 6,8 %, Placebo 3,6 %; Durchfall: Tolterodin 3,3 %, Placebo 0,9 %; Verhaltensstörungen: Tolterodin 1,6 %, Placebo 0,4 %) (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als höchste Einzeldosis wurde gesunden Probanden 12,8 mg Tolterodin[(R,R)-tartrat] verabreicht. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen wurden daraufhin Akkommodationsstörungen und Miktionsbeschwerden beobachtet.

Bei einer Überdosierung von Tolterodin sollte eine Magenspülung durchgeführt und Aktivkohle verabreicht werden. Die Symptome sollten folgendermaßen behandelt werden:

- Schwere anticholinerge Symptome des ZNS (z. B. Halluzinationen, schwere Erregungszustände): Verabreichung von Physostigmin.
- Krampfanfälle oder starke Erregungszustände: Verabreichung von Benzodiazepinen.
- Respiratorische Insuffizienz: Intubation und Beatmung.

- Tachykardie: Verabreichung von Beta-blockern.
- Harnverhalt: Katheterisierung.
- Mydriasis: Behandlung mit pilocarpinhalten Augentropfen und/oder Unterbringung des Patienten in einem dunklen Raum.

Bei Einnahme einer Tagesdosis von 8 mg schnell freisetzendem Tolterodin (entspricht dem Doppelten der empfohlenen Tagesdosis der schnell freisetzenden Darreichungsform bzw. der dreifachen Plasmamaximalkonzentration der Kapsel-Retardformulierung) über 4 Tage wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Bei einer Überdosierung mit Tolterodin sollten die zur Behandlung einer QT-Verlängerung üblichen unterstützenden Standardmaßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologisches Spasmolytikum
ATC-Code: G04BD07

Wirkmechanismus

Tolterodin ist ein kompetitiver, spezifischer Muscarinrezeptor-Antagonist mit einer *in vivo* höheren Selektivität für die Harnblase als für die Speicheldrüse.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Unbekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Unspezifische Überempfindlichkeit	Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Verwirrung, Halluzinationen, Orientierungsstörung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien	Eingeschränktes Erinnerungsvermögen	
Augenerkrankungen		Trockene Augen, Sehstörungen einschl. Akkommodationsstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herzkrankungen		Palpitationen	Tachykardie, Herzinsuffizienz, Arrhythmien	
Gefäßerkrankungen				Anfallsweise Hautrötung mit Hitzegefühl (Flushing)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Flatulenz, Erbrechen, Diarrhoe	Gastroösophagealer Reflux	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut		Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Harnverhalt		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Brustschmerzen, periphere Ödeme		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

Pharmakodynamische Wirkungen

Der 5-Hydroxymethyl-Metabolit gleicht in seiner pharmakologischen Wirkung der Ausgangssubstanz. Diese Substanz trägt bei schnellen Metabolisierern wesentlich zum therapeutischen Effekt von Tolterodin bei (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ein Wirkungseintritt ist innerhalb von 4 Wochen zu erwarten.

Wirkung von Detrusitol 2 mg Filmtabletten zweimal täglich nach 4 bzw. 12 Wochen, im Vergleich zu Placebo (alle Daten zusammengefasst). Absolute und prozentuale Veränderungen bezogen auf die Ausgangswerte:

Siehe Tabelle

Die Wirkung von Tolterodin wurde bei Patienten untersucht, die – abhängig vom Ergebnis der urodynamischen Untersuchung bei Studieneintritt – einer „urodynamisch positiven“ (motorischer Drang) oder einer „urodynamisch negativen“ (sensorischer Drang) Gruppe zugeordnet wurden. In jeder Gruppe wurde bezüglich Tolterodin- bzw. Placebo-Gabe randomisiert. Die Studie konnte bei Patienten mit sensorischem Drang keine eindeutigen Belege für eine Überlegenheit von Tolterodin gegenüber Placebo erbringen.

Die klinische Auswirkung von Tolterodin auf das QT-Intervall wurde anhand von EKG-Auswertungen untersucht, die von mehr als 600 behandelten Patienten stammen, einschließlich älterer Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. Die Veränderungen des QT-Intervalls unterschieden sich nicht signifikant in der Placebo- und Behandlungsgruppe.

Weiterhin wurde die Auswirkung von Tolterodin auf die QT-Verlängerung an 48 gesunden männlichen und weiblichen Probanden im Alter von 18 bis 55 Jahren untersucht. Die Probanden erhielten jeweils zweimal täglich 2 mg und 4 mg Tolterodin in der schnell freisetzenden Formulierung. Bei maximaler Tolterodin-Plasmakonzentration (nach 1 Stunde) ergaben die Fridericia-korrigierten Werte eine durchschnittliche Verlängerung des QT_c-

Intervalls um 5,0 und 11,8 msec bei einer Tolterodin-Dosis von zweimal täglich 2 mg bzw. 4 mg und um 19,3 msec bei 400 mg Moxifloxacin, das als aktive, interne Kontrolle verwendet wurde. Auf der Basis eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modells kann man davon ausgehen, dass bei Personen, die zu der Gruppe der "langsamen Metabolisierer" (keine CYP2D6-Aktivität) gehören, die Verlängerung des QT-Intervalls bei zweimal täglich 2 mg Tolterodin mit der vergleichbar ist, wie sie unter zweimal täglich 4 mg Tolterodin bei "schnellen Metabolisierern" beobachtet wurde. Bei beiden Tolterodin-Dosierungen kam es bei keinem Probanden, unabhängig von dessen metabolischen Profil, zu einer Überschreitung der absoluten QT_c-Werte von 500 msec oder von 60 msec gegenüber dem Ausgangswert. Diese Verlängerungen werden als besorgniserregende Schwellenwerte angesehen. Eine Dosierung von zweimal täglich 4 mg entspricht dem Dreifachen der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}), wie sie mit der Maximaldosis von Detrusitol-Retardkapseln erreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern ist nicht nachgewiesen worden. Zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde pädiatrische Phase-III-Studien über 12 Wochen wurden mit Tolterodin-Retardkapseln durchgeführt. Insgesamt wurden 710 Kinder (486 unter Tolterodin und 224 unter Placebo) mit Pollakisurie und Dranginkontinenz im Alter von 5 bis 10 Jahren untersucht. In keiner Studie zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Veränderung der Anzahl der Inkontinenzereignisse/Woche zu den Ausgangswerten (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Darreichungsspezifische pharmakokinetische Eigenschaften:

Tolterodin wird schnell resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von Tolterodin und des 5-Hydroxymethyl-Metaboliten werden 1 bis 3 Stunden nach Dosierung erreicht. Die Halbwertszeit von Tolterodin nach Einnahme

der Tablette beträgt 2 bis 3 Stunden bei schnellen Metabolisierern und ca. 10 Stunden bei langsamen Metabolisierern (CYP2D6-Mangel). Bei Einnahme der Tabletten werden Steady-State-Konzentrationen innerhalb von 2 Tagen erreicht.

Bei schnellen Metabolisierern werden die Serumspiegel des ungebundenen Tolterodins und des aktiven 5-Hydroxymethyl-Metaboliten nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst, obwohl sich die Tolterodinpiegel durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöhen. Bei langsamen Metabolisierern sind ebenso keine klinisch relevanten Änderungen zu erwarten.

Resorption:

Nach oraler Einnahme unterliegt Tolterodin dem durch CYP2D6 katalysierten First-Pass-Effekt in der Leber und wird zu dem äquivalenten Hauptmetaboliten (5-Hydroxymethyl-Metabolit) abgebaut.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolterodin beträgt 17 % bei schnellen Metabolisierern (Mehrheit der Patienten) und 65 % bei langsamen Metabolisierern (CYP2D6-Mangel).

Verteilung:

Tolterodin und der 5-Hydroxymethyl-Metabolit binden in erster Linie an Orosomukoid. Die ungebundenen Fraktionen betragen 3,7 % bzw. 36 %. Das Verteilungsvolumen von Tolterodin beträgt 113 Liter.

Elimination:

Tolterodin wird nach oraler Einnahme überwiegend in der Leber metabolisiert. Der primäre Metabolismus wird durch das polymorphe Enzym CYP2D6 vermittelt und führt zur Bildung des 5-Hydroxymethyl-Metaboliten. Durch weitere Metabolisierung entstehen die 5-Carbonsäure- und N-dealkylierte 5-Carbonsäure-Metaboliten, die etwa 51 % bzw. 29 % der im Urin nachgewiesenen Metaboliten ausmachen. Ein Anteil von ca. 7 % der Bevölkerung hat einen Mangel an CYP2D6-Aktivität. Der Metabolismus bei diesen Personen („langsamen Metabolisierer“) verläuft über CYP3A4 zu N-dealkyliertem Tolterodin, das zur klinischen Wirkung nicht beiträgt. Die übrige Bevölkerung wird als „schnelle Metabolisierer“ bezeichnet. Bei schnellen Metabolisierern beträgt die systemische Clearance von Tolterodin ca. 30 l/ Stunde. Bei langsamen Metabolisierern führt die reduzierte Clearance zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Tolterodin (ca. 7-fach) und vernachlässigbaren Konzentrationen des 5-Hydroxymethyl-Metaboliten.

Der 5-Hydroxymethyl-Metabolit ist pharmakologisch aktiv und mit Tolterodin äquipotent. Durch das unterschiedliche Proteinbindungsverhalten von Tolterodin und dem 5-Hydroxymethyl-Metaboliten sind unter gleicher Dosierung die Serumspiegel (AUC) von ungebundenem Tolterodin bei langsamen Metabolisierern den kombinierten Serumspiegeln von ungebundenem Tolterodin und dem 5-Hydroxymethyl-Metaboliten bei Patienten mit CYP2D6-Aktivität ähnlich. Unabhängig vom Phänotyp sind Sicherheit, Verträglichkeit und klinisches Ansprechen vergleichbar.

Nach Gabe von [¹⁴C]-Tolterodin werden 77 % der Radioaktivität über den Urin und 17 % über die Faeces ausgeschieden. Weniger als

Parameter	Studiendauer: 4 Wochen			Studiendauer: 12 Wochen		
	Detrusitol 2 mg Filmtabletten 2 x täglich	Placebo	Statistische Signifikanz vs. Placebo	Detrusitol 2 mg Filmtabletten 2 x täglich	Placebo	Statistische Signifikanz vs. Placebo
Anzahl der Miktionen in 24 Stunden	-1,6 (-14 %) n = 392	-0,9 (-8 %) n = 189	p ≤ 0,05	-2,3 (-20 %) n = 354	-1,4 (-12 %) n = 176	p ≤ 0,01
Anzahl der Inkontinenzereignisse in 24 Stunden	-1,3 (-38 %) n = 288	-1,0 (-26 %) n = 151	nicht signifikant	-1,6 (-47 %) n = 299	-1,1 (-32 %) n = 145	p ≤ 0,05
Mittleres Volumen pro Miktion (ml)	+ 25 (+ 17 %) n = 385	+ 12 (+ 8 %) n = 185	p ≤ 0,001	+ 35 (+ 22 %) n = 354	+ 10 (+ 6 %) n = 176	p ≤ 0,001
Anzahl der Patienten ohne oder mit geringen Blasenproblemen nach Abschluss der Behandlung (%)	16 % n = 394	7 % n = 190	p ≤ 0,01	19 % n = 356	15 % n = 177	nicht signifikant

1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz und ca. 4 % als 5-Hydroxymethyl-Metabolit wiedergefunden. Der carboxylierte Metabolit sowie der entsprechende dealkylierte Metabolit machen ca. 51 % bzw. 29 % der Wiederfindungsrate im Urin aus.

Im therapeutischen Dosisbereich verläuft die Pharmakokinetik linear.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose findet man eine ca. zweifach höhere Konzentration an ungebundenem Tolterodin und dem 5-Hydroxymethyl-Metaboliten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Inulin-Clearance GFR \leq 30 ml/min) ist die mittlere Serumkonzentration von ungebundenem Tolterodin und seinem 5-Hydroxymethyl-Metaboliten verdoppelt. Die Plasmaspiegel anderer Metaboliten waren bei diesen Patienten deutlich erhöht (bis zu zwölffach). Die klinische Relevanz der erhöhten Konzentrationen dieser Metaboliten ist nicht bekannt.

Es liegen keine Daten für leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bei Erwachsenen und Jugendlichen sind die Serumkonzentrationen des Wirkstoffs ähnlich hoch. Bei Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren sind die durchschnittlichen Serumkonzentrationen ungefähr zweimal so hoch wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitäts-, Genotoxizitäts-, Kanzerogenitäts- und sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen mit Ausnahme von denen, die mit der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels in Verbindung stehen.

Reproduktionsstudien wurden an Mäusen und Kaninchen durchgeführt.

Tolterodin zeigte keine Auswirkung auf die Fertilität oder Reproduktionsfunktion der Maus. Embryoletalität und Missbildungen wurden erst bei Plasmaspiegeln (C_{max} bzw. AUC) beobachtet, die 20- bzw. siebenfach höher waren als die, die bei behandelten Patienten gefunden werden.

Bei Kaninchen wurden keine Missbildungen beobachtet, auch wenn die Studien mit 20- bzw. dreifach höheren Plasmaspiegeln (C_{max} bzw. AUC) durchgeführt wurden, als die, die bei behandelten Patienten zu erwarten sind.

Sowohl Tolterodin als auch die beim Menschen vorkommenden aktiven Metaboliten verlängern die Dauer des Aktionspotenzials (90 % Repolarisation) in den Purkinje-Fasern des Hundes (14- bis 75-fache therapeutische Konzentrationen) und blockieren in geklonten hERG-Kanälen (human ether-a-go-go-related gene) den K^+ -Strom (0,5- bis 26,1-fache therapeutische Konzentrationen). Nach Verabreichung von Tolterodin und den beim Menschen vorkommenden Metaboliten (3,1- bis 61,0-fache therapeutische Konzentrationen) wurde bei Hunden eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose; Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ B) (Ph. Eur.); Magnesiumstearat (Ph. Eur.); hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug:

Hypromellose; mikrokristalline Cellulose; Stearinsäure; Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus PVC/PVDC- und Aluminiumfolie mit einer Siegelschicht aus PVDC.

Packungsgrößen

Originalpackungen

30 Filmtabletten

N 1

50 Filmtabletten

N 2

100 Filmtabletten

N 3

Klinikpackung

280 Detrusitol 2 mg Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Pharma GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf
Tel.: 0800 5500634

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Detrusitol 1 mg: 42055.00.00

Detrusitol 2 mg: 42055.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 26.02.1998

Datum der Verlängerung der Zulassung: 23.03.2006

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt