Tolterodin-ratiopharm® 4 mg Retardkapseln

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tolterodin-ratiopharm® 4 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel, retardiert, enthält 4 mg Tolterodin[(R,R)-tartrat], entsprechend 2,74 mg Tolterodin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Hartkapsel, retardiert, enthält 65,41-68,99 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert (Retardkapsel)

Die Hartkapseln, retardiert, sind hellblau opake Hartgelatinekapseln der Größe 1, die vier weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tolterodin-ratiopharm® 4 mg Retardkapseln ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie sie bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 4 mg. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR ≤30 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Unverträglichkeiten kann die Dosis einmal täglich von 4 mg auf 2 mg reduziert werden.

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

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit von *Tolterodin-ratiopharm® 4 mg Retardkapseln* ist bei Kindern nicht nachgewiesen worden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird *Tolterodin-ratiopharm® 4 mg Retardkapseln* für Kinder nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln, retardiert können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Sie müssen unzerkaut geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Tolterodin ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Harnretention.
- unbehandeltem Engwinkelglaukom.
- Myasthenia gravis.
- 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.
- Risiko einer verminderten gastrointestinalen Motilität.

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).

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

Sonstige Bestandteile

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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. Ketoconazol 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 antimuscarinerger 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 durch Arzneimitteln mit antimuscarinerger Wirkung verursachte Verminderung der gastrointestinalen Motilität kann die Absorption anderer Arzneimittel beeinflussen.

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 Fertilität, 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 Tolterodin 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.

Fertilität
Es liegen keine Daten aus Studien zur Fertilität vor.

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

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

Die Nebenwirkungen werden nach Organklasse und Häufigkeit geordnet nachfolgend aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeiten zugrundegelegt: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgende Tabelle reflektiert Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sowie nach Anwendung seit Zulassung von Tolterodin. Die am häufigsten genannte Nebenwirkung war Mundtrockenheit bei 23,4 % der mit Tolterodin retardiert und bei 7,7 % der mit Plazebo behandelten Patienten.

	Sehr häufig (≥1/10)	**Häufig (≥1/100, <1/10)**	**Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)**	**Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Unspezifische Überempfindlichkeit	Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Verwirrung, Halluzinationen, Orientierungsstörung
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen	Parästhesien, eingeschränktes Erinnerungsvermögen	
Augenerkrankungen		Trockene Augen, Sehstörungen einschl. Akkommodationsstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	

Herzerkrankungen			Palpitationen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien	Tachykardie
Gefäßerkrankungen				Anfallsweise Hautrötung mit Hitzegefühl (Flushing)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe		Gastroösophagealer Reflux, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes				Angioödem, trockene Haut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie	Harnverhalt	
Allgemeine Erkrankungen		Müdigkeit, periphere Ödeme	Brustschmerzen	

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, plazebokontrollierten, 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 Plazebogruppe (Harnwegsinfektionen: Tolterodin 6,8 %, Plazebo 3,6 %; Durchfall: Tolterodin 3,3 %, Plazebo 0,9 %; Verhaltensstörungen: Tolterodin 1,6 %, Plazebo 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 anzuzeigen über:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
'Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Als höchste Einzeldosis wurde gesunden Probanden 12,8 mg Tolterodin[(R,R)-tartrat] in der schnell freisetzenden Darreichungsform 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 Betablockern.
- Harnverhalt: Katheterisierung.

– Mydriasis: Behandlung mit pilocarpinhaltigen 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: Urogenitalsystem und Sexualhormone.
Pharmakotherapeutische Untergruppe: Urologische Spasmolytika.
ATC-Code: G04BD07

Wirkmechanismus

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

In den Phase-III-Studien war der primäre Endpunkt die Reduktion der Inkontinenzereignisse pro Woche und die sekundären Endpunkte waren die Herabsetzung der Anzahl der Miktionen in 24 Stunden sowie der Anstieg des mittleren Miktionsvolumens pro Miktion. Diese Parameter sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Wirkung von Tolterodin retardiert 4 mg einmal täglich nach 12 Wochen, im Vergleich zu Plazebo. Absolute und prozentuale Änderungen bezogen auf die Ausgangswerte.
Behandlungsunterschiede Tolterodin versus Plazebo: Varianzanalyse über die Mittelwertsunterschiede und 95-%-Konfidenzintervall.

	Tolterodin retardiert 4 mg 1 × täglich (n = 507)	**Plazebo (n = 508)**	**Behandlungsunterschied versus Plazebo: Mittelwertsunterschiede und 95-%-Konfidenzintervall**	**Statistische Signifikanz versus Plazebo (p-Wert)**
Anzahl der Inkontinenzereignisse/Woche	-11,8 (-54 %)	-6,9 (-28 %)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Anzahl der Miktionen/24 Stunden	-1,8 (-13 %)	-1,2 (-8 %)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Mittleres Miktionsvolumen (ml)	+34 (+27 %)	+14 (+12 %)	+20 (+14; +26)	<0,001

)* 97,5-%-Konfidenzintervall nach Bonferroni

Nach 12-wöchiger Behandlung gaben 23,8 % (121/507) der mit Tolterodin retardiert 4 mg behandelten Patienten und 15,7 % (80/508) der mit Plazebo behandelten Patienten an, dass sie keine bzw. geringe Blasenprobleme haben.

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. Plazebo-Gabe randomisiert. Die Studie konnte bei Patienten mit sensorischem Drang keine eindeutigen Belege für eine Überlegenheit von Tolterodin gegenüber Plazebo 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 Plazebo- 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_cF-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 Tolterodin-Retardkapseln erreicht wird.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit bei Kindern ist nicht nachgewiesen worden. Zwei randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde pädiatrische Phase-III-Studien über 12 Wochen wurden mit Tolterodin-Retardkapseln durchgeführt. Insgesamt wurden 710 Kinder (486 unter Tolterodin und 224 unter Plazebo) 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
Die Resorption von Tolterodin aus den Retardkapseln erfolgt langsamer als aus schnell freisetzenden Filmtabletten. Aus diesem Grund werden die maximalen Serumkonzentrationen nach 4 (2 bis 6) Stunden nach Verabreichung beobachtet. Die Halbwertszeit von Tolterodin liegt nach der Einnahme der Retardkapseln bei schnellen Metabolisierern bei 6 Stunden, bei langsamen Metabolisierern (CYP2D6-Mangel) bei 10 Stunden. Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb von 4 Tagen nach Einnahme der Retardkapseln erreicht.
Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der Retardkapseln.

Resorption
Nach oraler Einnahme unterliegt Tolterodin dem durch CYP2D6 katalysierten First-Pass-Effekt in der Leber und wird zu dem äquipotenten 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.

Biotransformation
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 ("langsame 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.

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

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
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).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Inulin-Clearance GFR ≤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. 7-fach höher waren als die, die bei behandelten Patienten gefunden werden.
Bei Kaninchen wurden bei Plasmaspiegel (C_{max} bzw. AUC), die 20- bzw. 3-fach höher waren, als die, die beim Menschen zu erwarten sind, keine Missbildungen beobachtet.
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

Lactose-Monoyhydrat
Mikrokristalline Cellulose
Polyvinylacetat
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Docusat-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich]
Hypromellose

Kapselzusammensetzung
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Filmüberzug
Ethylcellulose
Triethylcitrat
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer
Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Faltschachtel, die die entsprechende Anzahl an Blisterpackungen aus transparenter PVC/PE/PVdC-Aluminiumfolie und eine Packungsbeilage enthält.

Blisterpackungen mit 28, 50 und 98 Hartkapseln, retardiert.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland:
85196.00.00

Luxemburg:
2013080328

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig