

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Tolterodin-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten****Tolterodin-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Tolterodin-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten**

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

Tolterodin-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Tolterodin-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten

Weiße bis gebrochen weiße, runde Filmtabletten, auf der einen Seite ist „93“, auf der anderen „10“ eingeprägt.

Tolterodin-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten

Weiße bis gebrochen weiße, runde Filmtabletten, auf der einen Seite ist „93“, auf der anderen „18“ eingeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Therapie von Drang-Inkontinenz und/oder häufigerem Wasserlassen und Harndrang, die bei Patienten mit Syndrom der hyperaktiven Blase auftreten können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Erwachsene (einschließlich älteren Patienten)Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg zweimal täglich, außer bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder schwerer Niereninsuffizienz (GFR \leq 30 ml/min), bei denen eine Dosis von 1 mg zweimal täglich empfohlen wird.

Bei beeinträchtigenden Nebenwirkungen kann die Dosis von 2 mg auf 1 mg zweimal täglich reduziert werden.

Die Wirkung der Therapie muss nach 2–3 Monaten überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Tolterodin bei Kindern nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Harnverhaltung
- nicht behandeltes Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis

- schwere Colitis ulcerosa
- toxisches Megakolon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tolterodin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit:

- signifikanter Obstruktion des Blasenausgangs mit Risiko einer Harnverhaltung
- gastrointestinalen obstruktiven Störungen, z.B. Pylorusstenose
- Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)
- Lebererkrankung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
- Neuropathie des autonomen Nervensystems
- Hiatushernie
- Risiko einer verringerten gastrointestinalen Motilität

Es hat sich gezeigt, dass mehrfache Einnahmen von Tolterodin mit sofortiger Freisetzung in einer Dosis von 4 mg (therapeutisch) und 8 mg (supratherapeutisch) zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar und abhängig von den Risikofaktoren und Prädispositionen der einzelnen Patienten.

Tolterodin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Risikofaktoren einer QT-Verlängerung einschließlich:

- kongenitaler oder belegter erworbener QT-Verlängerung
- Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie
- Bradykardie
- relevanter vorbestehender Herzkrankheit (d. h. Kardiomyopathie, Myokardischämie, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz)
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern einschließlich Klasse-IA-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid) und Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol)

Das gilt insbesondere bei der Einnahme potenter CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1).

Eine gleichzeitige Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Wie mit allen Therapien der Symptome Harndrang und Dranginkontinenz müssen vor der Therapie organische Ursachen für den Harndrang und häufigeres Wasserlassen erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige systemische Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin und Clarithromycin), Antimykotika (z. B. Ketoconazol und Itraconazol) und Proteasehemmern wird aufgrund erhöhter Serumkonzentrationen von Tolterodin bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern mit nachfolgendem Risiko einer Überdosierung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die antimuskarinerge Eigenschaften haben, kann zu stärkeren therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen führen. Umgekehrt kann die therapeutische Wirkung von Tolterodin durch die gleichzeitige Anwendung von muskarinergen Cholinrezeptoragonisten reduziert werden.

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

Eine gleichzeitige Therapie mit Fluoxetin (potenter CYP2D6-Inhibitor) führt nicht zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen, da Tolterodin und sein CYP2D6-abhängiger Metabolit, 5-Hydroxymethyl-Tolterodin, gleichermaßen wirksam sind.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien haben keine Wechselwirkungen mit Warfarin oder oralen Kombinationskontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) gezeigt.

In einer klinischen Studie gab es Hinweise darauf, dass Tolterodin kein metabolischer Inhibitor von CYP2D6, 2C19, 3A4 oder 1A2 ist. Daher ist ein Anstieg der Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über die Isoenzym-systeme metabolisiert werden, bei einer Anwendung in Kombination mit Tolterodin nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tolterodin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von Tolterodin in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Exkretion von Tolterodin in die Muttermilch vor. Tolterodin soll während der Stillzeit nicht verwendet werden.

Fertilität

Daten am Menschen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keinen Effekt von Tolterodin auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Da dieses Arzneimittel zu Akkomodationsstörungen führen und die Reaktionszeit beeinflussen kann, kann die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Tolterodin kann es zu leichten bis mäßigen antimuskarinergen Wirkungen wie Mundtrockenheit, Dyspepsie und Trockenheit der Augen führen.

In der unten stehenden Tabelle finden sich Daten, die in klinischen Studien mit Tolterodin und nach der Markteinführung gemeldet wurden. Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung war Mundtrockenheit, sie

trat bei 35 % der mit Tolterodin-Tabletten behandelten Patienten und bei 10 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Kopfschmerzen wurden ebenfalls sehr häufig gemeldet und traten bei 10,1 % der mit Tolterodin-Tabletten behandelten Patienten und bei 7,4 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Siehe Tabelle

Fälle einer Verschlimmerung von Demenzsymptomen (z. B. Verwirrtheit, Desorientierung, Wahn) wurden nach Einleitung einer Tolterodin-Therapie bei Patienten beobachtet, die zur Therapie einer Demenz Cholinesterasehemmer anwendeten.

Kinder und Jugendliche

In zwei randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien bei Kindern, die über 12 Wochen mit insgesamt 710 pädiatrischen Patienten durchgeführt wurden, war der Anteil an Patienten mit Harnwegsinfektionen, Durchfall und abnormen Verhalten bei mit Tolterodin behandelten Patienten höher als bei mit Placebo behandelten Patienten (Harnwegsinfektionen: Tolterodin 6,8 %, Placebo 3,6 %; Durchfall: Tolterodin 3,3 %, Placebo 0,9 %; abnormes Verhalten: 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

Die Höchstdosis Tolterodin[(R,R)-tartrat], die menschlichen Freiwilligen verabreicht wurde, betrug 12,8 mg als Einmaldosis. Die zu beobachtenden schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Akkomodationsstörungen und Miktionsstörungen.

Bei einer Tolterodin-Überdosierung kann eine Magenspülung durchgeführt werden und es kann Aktivkohle verabreicht werden. Folgende Symptome müssen spezifisch behandelt werden, falls sie auftreten:

- schwere zentrale anticholinerge Wirkung (Halluzinationen, schwere Exzitation): Therapie mit Physostigmin
- Krampfanfälle oder deutliche Exzitation: Therapie mit Benzodiazepinen
- respiratorische Insuffizienz: Therapie mit künstlicher Beatmung
- Tachykardie: Therapie mit Betablockern
- Harnverhaltung: Therapie mit Katheterisierung
- Mydriasis: Therapie mit Pilocarpin-Augentropfen und/oder Aufenthalt des Patienten in einem abgedunkelten Raum.

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei einer täglichen Gesamtdosis von 8 mg Tolterodin mit sofortiger Freisetzung (das Doppelte der empfohlenen Tagesdosis), das über vier Tage verabreicht wurde, beobachtet. Bei einer Tolterodin-Überdosierung sollten unterstützende Standardmaßnahmen zum Management einer QT-Verlängerung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Urologische Spasmolytika

ATC-Code: G04BD07

Wirkmechanismus

Tolterodin ist ein kompetitiver spezifischer Muskarinrezeptorantagonist, der in vivo selektiv stärker an der Harnblase angreift als an den Speicheldrüsen. Einer der Tolterodin-Metaboliten (5-Hydroxymethyl-Tolterodin) hat ein pharmakologisches Profil, das dem der Muttersubstanz ähnlich ist. Bei extensiven Metabolisierungen trägt dieser Metabolit signifikant zur therapeutischen Wirkung bei (siehe 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ein Therapieeffekt ist innerhalb von 4 Wochen zu erwarten.

Wirkung von 2 mg Tolterodin zweimal täglich nach 4 bzw. 12 Wochen, im Vergleich zu Placebo (gepoolte Daten). Absolute und

	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, nicht näher angegeben	Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Verwirrtheit, Halluzinationen, Desorientierung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Parästhesien	Gedächtnisstörungen	
Augenerkrankungen		Trockenheit der Augen, Sehstörungen einschließlich Akkomodationsstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel		
Herzkrankungen		Palpitationen	Tachykardie, Herzinsuffizienz, Arrhythmie	
Gefäßerkrankungen				Flushing
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie, Obstipation, Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen, Durchfall	Gastroösophagealer Reflux	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut		Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Harnverhaltung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Thoraxschmerzen, peripheres Ödem		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

Parameter	4-wöchige Studien			12-wöchige Studien		
	Tolterodin 2 mg zweimal tägl.	Plazebo	Statistische Signifikanz vs. Placebo	Tolterodin 2 mg zweimal tägl.	Plazebo	Statistische Signifikanz vs. Placebo
Anzahl der Miktionen pro 24 Stunden	- 1,6 (- 14 %) n = 392	- 0,9 (- 8 %) n = 189	*	- 2,3 (- 20 %) n = 354	- 1,4 (- 12 %) n = 176	**
Anzahl der Episoden mit Inkontinenz pro 24 Stunden	- 1,3 (- 38 %) n = 288	- 1,0 (- 26 %) n = 151	n.s.	- 1,6 (- 47 %) n = 299	- 1,1 (- 32 %) n = 145	*
Durchschnittliche Urinmenge pro Miktion (ml)	+ 25 (+ 17 %) n = 385	+ 12 (+ 8 %) n = 185	***	+ 35 (+ 22 %) n = 354	+ 10 (+ 6 %) n = 176	***
Anzahl der Patienten ohne oder mit nur minimalen Blasenproblemen nach der Therapie (%)	16 % n = 394	7 % n = 190	**	19 % n = 356	15 % n = 177	n.s.

n.s. = nicht signifikant; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; n = Anzahl der Patienten

prozentuale Veränderungen bezogen auf die Ausgangswerte.

Siehe Tabelle oben

Die Wirkung von Tolterodin wurde bei Patienten bewertet, die zu Beginn mit urodynamischen Untersuchungen untersucht wurden und abhängig von den Ergebnissen dieser Untersuchungen in einer Gruppe mit positiver Urodynamik (motorische Dranginkontinenz) oder negativer Urodynamik (sensorische Dranginkontinenz) eingeteilt wurden. Innerhalb jeder Gruppe erhielten die Patienten randomisiert entweder Tolterodin oder Placebo. Aus der Studie gingen keine überzeugenden Belege dafür hervor, dass Tolterodin bei Patienten mit sensorischer Dranginkontinenz eine bessere Wirkung erzielte als Placebo.

Die klinischen Auswirkungen von Tolterodin auf das QT-Intervall wurden anhand von EKGs untersucht, die von über 600 behandelten Patienten stammten, einschließlich älterer Patienten und Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Die Veränderungen der QT-Intervalle unterschieden sich zwischen den Gruppen mit Placebo und Tolterodin nicht signifikant. Die Auswirkung von Tolterodin auf eine QT-Verlängerung wurde zudem bei 48 gesunden männlichen und weiblichen Freiwilligen im Alter von 18–55 Jahren untersucht. Die Probanden erhielten 2 mg zweimal täglich und 4 mg zweimal täglich Tolterodin mit sofortiger Freisetzung. In den Ergebnissen (nach Fridericia korrigiert) zeigte sich bei maximalen Tolterodin-Konzentrationen (nach 1 Stunde) eine durchschnittliche Verlängerung des QTc-Intervalls von 5,0 msec für die Tolterodin-Dosis von 2 mg zweimal tägl., 11,8 msec für die Tolterodin-Dosis von 4 mg zweimal tägl. und 19,8 msec für Moxifloxacin (400 mg), das als aktive interne Kontrolle verwendet wurde. Abschätzungen aus einem pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modell ergaben, dass Verlängerungen des QTc-Intervalls bei schlechten Metabolisierern (ohne CYP2D6), die mit Tolterodin 2 mg zweimal tägl. behandelt wurden, denen vergleichbar sind, die bei extensiven Metabolisierern zu beobachten sind, die 4 mg zweimal tägl. erhalten. Mit beiden Tolterodin-Dosierungen überstieg bei keinem Probanden, unabhängig vom metabolischen Profil, die absolute

QTcF 500 msec oder die Veränderung vom Ausgangswert 60 msec, diese Werte werden als besonders wichtige Grenzwerte erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern ist nicht nachgewiesen. Es wurden zwei pädiatrische, placebokontrollierte, doppelblinde, 12-wöchige Phase-III-Studien mit Tolterodin-Kapseln mit verlängerter Freisetzung durchgeführt. Es wurden insgesamt 710 pädiatrische Patienten (486 mit Tolterodin und 224 mit Placebo) im Alter zwischen 5 und 10 Jahren mit häufiger Miktion und Dranginkontinenz untersucht. Die Veränderung der Gesamtanzahl von Episoden mit Inkontinenz/Woche zeigte in keiner der Studien signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tolterodin wird schnell resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen sowohl von Tolterodin als auch von seinem Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin werden 1 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Halbwertszeit von Tolterodin beträgt 2–3 Stunden bei extensiven und etwa 10 Stunden bei schlechten Metabolisierern (ohne CYP2D6). Steady-state-Konzentrationen werden nach Einnahme der Tabletten innerhalb von 2 Tagen erreicht.

Nahrung beeinflusst die Exposition mit ungebundenem Tolterodin und dem aktiven Metaboliten 5-Hydroxymethyltolterodin bei extensiven Metabolisierern nicht, die Tolterodin-Spiegel steigen jedoch an, wenn es mit Nahrung eingenommen wird. Klinisch relevante Veränderungen sind auch bei langsamen Metabolisierern nicht zu erwarten.

Resorption

Nach der Einnahme unterliegt Tolterodin einem durch CYP2D6 katalysierten First-pass-Metabolismus in der Leber, was zur Bildung des Derivats 5-Hydroxymethyl-Tolterodin führt, eines pharmakologisch äquivalenten Hauptmetaboliten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolterodin beträgt bei schnellen Metabolisierern, das ist die Mehrheit der Patienten, 17 %, und bei langsamen Metabolisierern (ohne CYP2D6) 65 %.

Verteilung

Tolterodin und der Metabolit 5-Hydroxymethyl-Tolterodin binden primär an Orosomucoid. Der ungebundene Anteil beträgt 3,7 % bzw. 36 %. Das Verteilungsvolumen von Tolterodin beträgt 113 l.

Elimination

Tolterodin wird nach der Einnahme überwiegend in der Leber metabolisiert. Der primäre Metabolismus erfolgt über das polymorphe Enzym CYP2D6 und führt zur Bildung des Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin.

Der weitere Metabolismus führt zur Bildung der 5-Carboxylsäure- und N-desalkylierten 5-Carboxymethylsäure-Metaboliten, die 51 % bzw. 29 % der im Urin nachweisenden Metaboliten ausmachen. Einer Untergruppe (etwa 7 %) von Patienten fehlt die CYP2D6-Aktivität. Der ermittelte Metabolisierungsweg ist bei diesen Individuen (schlechte Metabolisierer) eine Desalkylierung über CYP3A4 zu N-desalkyliertem Tolterodin, das nicht zur klinischen Wirkung beiträgt. Die restlichen Menschen gelten als extensive Metabolisierer. Die systemische Clearance von Tolterodin beträgt bei extensiven Metabolisierern etwa 30 l/h. Bei schlechten Metabolisierern führt die verringerte Clearance-Rate zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Tolterodin (etwa das 7-fache), es sind vernachlässigbare Konzentrationen von 5-Hydroxymethyl-Tolterodin zu beobachten.

Der Metabolit 5-Hydroxymethyl-Tolterodin ist pharmakologisch aktiv und ebenso potent wie Tolterodin. Aufgrund von Differenzen der Proteinbindungscharakteristika von Tolterodin und 5-Hydroxymethyl-Tolterodin ist die Exposition (AUC) mit ungebundenem Tolterodin bei schlechten Metabolisierern gleich der kombinierten Exposition mit ungebundenem Tolterodin und 5-Hydroxymethyl-Tolterodin bei Patienten mit CYP2D6-Aktivität, die die gleichen Dosierungsschemata erhalten. Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und klinisches Ansprechen sind unabhängig vom Phänotyp gleich.

Die Ausscheidung von radioaktiv markiertem [^{14}C]-Tolterodin beträgt etwa 77 % im Urin und 17 % im Stuhl. Weniger als 1 % der Dosis findet sich als unverändertes Arzneimittel und etwa 4 % als 5-Hydroxymethyl-Tolterodin. Der carboxylierte Metabolit und der entsprechende desalkylierte

Metabolit machen etwa 51 % bzw. 29 % der im Urin nachgewiesenen Metaboliten aus. Die Pharmakokinetik ist im therapeutischen Dosisbereich linear.

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberzirrhose findet sich eine etwa um das Doppelte erhöhte Exposition mit ungebundenem Tolterodin und dem Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Inulin-Clearance GFR \leq 30 ml/min) findet sich eine etwa um das Doppelte erhöhte durchschnittliche Exposition mit ungebundenem Tolterodin und seinem Metaboliten 5-Hydroxymethyl-Tolterodin. Die Plasmaspiegel anderer Metaboliten waren bei diesen Patienten deutlich erhöht (bis zum 12-fachen). Die klinische Relevanz der erhöhten Exposition mit diesen Metaboliten ist nicht bekannt. Es liegen keine Daten zu leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Exposition mit dem aktiven Teil je mg Dosis ist bei Erwachsenen und Jugendlichen gleich. Die durchschnittliche Exposition mit dem aktiven Teil je mg Dosis ist bei Kindern zwischen 5 und 10 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen um etwa das Doppelte erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität, Karzinogenität und Sicherheitspharmakologie waren keine klinisch signifikanten Wirkungen zu beobachten, außer denen, die im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels stehen.

Reproduktionsstudien wurden an Mäusen und Kaninchen durchgeführt.

Bei Mäusen zeigte sich keine Auswirkung von Tolterodin auf die Fertilität oder Reproduktion. Tolterodin führte bei Plasmaexpositionen (C_{max} oder AUC), die um das 20- oder 7-fache höher waren als die bei behandelten Menschen zu findenden, zu embryonalem Tod und Fehlbildungen.

Bei Kaninchen wurden keine Missbildungen beobachtet, auch wenn die Studien mit 20- bzw. 3-fach 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 Spiegel) und blockieren in geklonten hERG-Kanälen (human ether-a-go-go-related gene) den K^+ -Strom (0,5- bis 26,1-fache therapeutische Spiegel). Bei Hunden war nach einer Anwendung von Tolterodin und seiner beim Menschen zu findenden Metaboliten (3,1- bis 61,0-fach über dem therapeutischen Spiegel) eine Verlängerung des QT-Intervalls zu beobachten. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ B)
 Mikrokristalline Cellulose
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Polyvinylalkohol partiell hydrolysiert
 Titandioxid (E 171)
 Macrogol
 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC-Blisterpackungen mit Aluminiumfolien-Abdeckung.

30, 50 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tolterodin-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten

71480.00.00

Tolterodin-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten

71481.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 16. Mai 2012

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 16. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt