FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Detrusitol 1 mg - Filmtabletten
Detrusitol 2 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält
1 mg / 2 mg Tolterodintartrat, 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 ist mit einem Bogen ober- und unterhalb der Buchstaben „TO“ geprägt.
Die 2 mg Filmtablette ist mit einem Bogen ober- und unterhalb der Buchstaben „DT“ geprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang wie zum Beispiel bei Patienten mit Reizblase.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene (inkl. ältere Patienten):
Die empfohlene Dosis ist zweimal täglich 2 mg. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $\leq$ 30 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis zweimal täglich 1 mg (siehe Abschnitt 4.4). Bei unangenehmen Nebenwirkungen kann die Dosis von zweimal täglich 2 mg auf zweimal täglich 1 mg reduziert werden.

Die Wirkung der Behandlung sollte nach 2-3 Monaten erneut überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder:
Die Wirksamkeit von Detrusitol bei Kindern konnte bisher nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Detrusitol für Kinder nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Tolterodin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit
- Harnretention
- unzureichend behandeltem Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwerer Colitis ulcerosa
- toxischem Megacolon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tolterodin soll mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit
- signifikanten obstruktiven Harnabflussstörungen verbunden mit dem Risiko der Harnretention
- obstruktiven Störungen des Gastrointestinaltraktes, z.B. Pylorusstenose
- eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- Lebererkrankung (siehe Abschnitte 4.2. und 5.2.)
- Neuropathie des autonomen Nervensystems
- Hiatushernie
- Risiko zu verminderter gastrointestinaler Motilität

Bei Mehrfachgabe von oralem, nicht-retardierten Tolterodin in einer Tagesdosis von 4 mg (therapeutische Dosierung) und 8 mg (über therapeutischem Dosisbereich) zeigte sich eine Verlängerung des QTc Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unklar und ist von den beim jeweiligen Patienten vorliegenden Riskofaktoren und den individuellen Umständen abhängig. Tolterodin sollte daher bei Patienten mit folgenden Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung mit Vorsicht angewendet werden:
- angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung
- Elektrolytstörungen wie etwa Hypokalämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziämie
- Bradykardie
- relevante vorbestehende Herzerkrankungen (z.B. Kardiomyopathie, myokardiale Ischämie, Arrhythmien, dekompensierte Herzinsuffizienz)
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern wie etwa Antiarrhythmika der Klassen IA (z.B. Chinidin, Procainamid) und III (z.B. Amiodaron, Sotalol).

Dies gilt besonders bei Anwendung von starken CYP3A4 Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1).
Eine gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4 Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei allen Therapien der Symptome von imperativem Harndrang und Dranginkontinenz sollen organische Ursachen für imperativen Harndrang und Pollakisurie vor der Therapie beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige systemische Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren wie z.B. Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin und Clarithromycin), Antimykotika (z.B. Ketoconazol und Itraconazol) und Antiproteasen wird aufgrund der erhöhten Tolterodinkonzentration im Serum bei langsamen CYP2D6 Metabolisierern wegen des (daraus folgenden) Risikos der Überdosierung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.).

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln mit antimuscarinischen Eigenschaften kann die therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Umgekehrt kann die therapeutische Wirkung von Tolterodin durch gleichzeitige Gabe von cholinergen Muscarin-Rezeptoragonisten vermindert werden.

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

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

Wechselwirkungsstudien zeigten keinen Hinweis auf Interaktionen mit Warfarin oder kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Levonorgestrel).

Eine klinische Studie hat gezeigt, dass Tolterodin kein metabolischer Inhibitor von CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 oder 1A2 ist. Ein Plasmaspiegelanstieg von Substanzen, die über diese Isoenzymsysteme metabolisiert werden, ist daher bei Kombination mit Tolterodin nicht zu erwarten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es gibt keine entsprechenden Daten zur Anwendung von Tolterodin bei schwangeren Frauen.
Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3.). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.
Daher wird Detrusitol während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit
Es gibt keine verfügbaren Daten zur Ausscheidung von Tolterodin über die Muttermilch. Daher ist die Anwendung während der Stillzeit zu vermeiden.

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

Das 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 antimuscarinische Wirkungen wie Mundtrockenheit, Dyspepsie und trockene Augen verursachen.
Die folgende Tabelle gibt die Erfahrungen mit Detrusitol aus klinischen Prüfungen und seit der Vermarktung wieder.
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.

	Sehr häufig (≥1/10)	häufig (≥1/100 und <1/10)	gelegentlich (≥1/1000 und <1/100)	Nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Verwirrung, Halluzinationen, Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien	beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen	
Augenerkrankungen		trockene Augen, Sehstörungen (inkl. Akkommodations-störungen)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie, Herzinsuffizienz, Arrhythmie	
Gefäßerkrankungen				Flushing
Erkrankungen des	trockener	Dyspepsie,	Gastroösophagealer	

	Sehr häufig (≥1/10)	häufig (≥1/100 und <1/10)	gelegentlich (≥1/1000 und <1/100)	Nicht bekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden)
Gastrointestinaltrakts	Mund	Verstopfung, Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen, Diarrhoe	Reflux	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		trockene Haut		Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Harnretention		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme		
Untersuchungen		Gewichtszunahme		

Fälle einer Verstärkung der Symptome einer Demenz (z.B. Verwirrtheit, Desorientiertheit, Wahnvorstellungen) wurden bei Patienten, die zur Behandlung von Demenz Cholinesterasehemmer einnahmen, nach Einleitung einer Therapie mit Tolterodin beschrieben.

Pädiatrische Patienten:
Bei zwei pädiatrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien über 12 Wochen, in die insgesamt 710 pädiatrische Patienten aufgenommen wurden, war der Prozentsatz der Patienten mit Harnwegsinfektionen, Diarrhoe und abnormalem Verhalten bei den mit Tolterodin behandelten Patienten höher als mit Placebo (Harnwegsinfektionen: Tolterodin 6,8 %, Placebo 3,6 %; Diarrhoe: Tolterodin 3,3 %, Placebo 0,9 %; abnormales 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9. Überdosierung

Als höchste Einzeldosis wurde Probanden 12,8 mg Tolterodintartrat 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 sollen folgendermaßen behandelt werden:

- schwere anticholinerge Symptome des ZNS (z.B. Halluzinationen, schwere Erregungszustände): Verabreichung von Physostigmin
- Krampfanfälle oder starke Erregung: Verabreichung von Benzodiazepinen
- respiratorische Insuffizienz: künstliche Beatmung
- Tachykardie: Verabreichung von Betablockern

- Harnretention: Katheterisierung
- Mydriasis: Behandlung mit pilocarpinhaltigen Augentropfen und/oder Unterbringung des Patienten in einem dunklen Raum

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei 4-tägiger Anwendung in einer Gesamttagesdosis von 8 mg nicht-retardiertem Tolterodin (das Doppelte der empfohlenen Tagesdosis für die nicht-retardierte Darreichungsform; entspricht dem Dreifachen der maximalen Plasmakonzentration mit der retardierten Darreichungsform) beobachtet. Im Falle einer Überdosierung von Tolterodin sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen zur Behandlung einer QT-Verlängerung angewandt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologische Spasmolytika
ATC Code: G04BD07

Tolterodin ist ein kompetitiver, spezifischer Muscarinrezeptorantagonist mit einer höheren Selektivität in vivo für die Harnblase im Vergleich zu den Speicheldrüsen. Einer der Tolterodinmetaboliten (5-Hydroxymethyl-Derivat) gleicht in seiner pharmakologischen Wirkung der Ausgangssubstanz. Dieser Metabolit trägt bei schnellen Metabolisierern wesentlich zum therapeutischen Effekt bei (siehe 5.2.).

Ein Wirkungseintritt kann innerhalb von 4 Wochen erwartet werden.

Wirkung von zweimal täglich 2 mg Detrusitol nach 4 bzw. 12 Wochen versus Placebo (zusammengefasste Daten)
Absolute und prozentuelle Veränderungen bezogen auf den Ausgangswert

Zielgröße / Parameter	**Studien über 4 Wochen**			**Studien über 12 Wochen**		
	Detrusitol 2x 2 mg / Tag	**Placebo**	**Statistische Signifikanz vs. Placebo**	**Detrusitol 2x 2 mg / Tag**	**Placebo**	**Statistische Signifikanz vs. Placebo**
Anzahl der Miktionen in 24 Stunden	-1,6 (-14 %) n=392	-0,9 (-8 %) n=189	*	-2,3 (-20 %) n=354	-1,4 (-12 %) n=176	**
Anzahl der Inkontinenzepisoden in 24 Stunden	-1,3 (-38 %) n=288	-1,0 (-26 %) n=151	n.s.	-1,6 (-47 %) n=299	-1,1 (-32 %) n=145	*
Mittleres Volumen pro Miktion (ml)	+25 (+17 %) n=385	+12 (+8 %) n=185	***	+35 (+22 %) n=354	+10 (+6 %) n=176	***
Anzahl d. Patienten mit keinen od. geringen Blasenbeschwerden nach der Behandlung (%)	16 % n=394	7 % n=190	**	19 % n=356	15 % n=177	n.s.

n.s. = nicht signifikant; * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

Die Wirkung von Tolterodin wurde bei Patienten untersucht, die bei Baseline anhand einer urodynamischen Bewertung überprüft und anhand ihrer urodynamischen Ergebnisse einer urodynamisch positiven (motorischer Harndrang) und einer urodynamisch negativen (sensorischer Harndrang) Gruppe zugeteilt wurden. Innerhalb jeder der beiden Gruppen wurden die Patienten für Tolterodin oder Placebo randomisiert. Die Studie konnte keinen zwingenden Nachweis dafür erbringen, dass Tolterodin bei Patienten mit sensorischem Harndrang eine gegenüber Placebo verbesserte Wirkung hatte.

Die klinischen Wirkungen von Tolterodin auf das QT-Intervall wurden anhand von EKGs bei mehr als 600 behandelten Patienten untersucht, und zwar einschließlich älterer Patienten und Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Zwischen Placebo und der Behandlungsgruppe unterschieden sich die Änderungen in den QT-Intervallen nicht signifikant voneinander.
Die Wirkung von Tolterodin auf die QT-Verlängerung wurde bei 48 männlichen und weiblichen Probanden im Alter von 18 bis 55 Jahren weiterführend untersucht. Die Probanden erhielten nicht-retardiertes Tolterodin in einer Dosis von 2 mg und 4 mg zweimal täglich. Die Ergebnisse (Fridericia-korrigiert) zum Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration von Tolterodin (1 Stunde) zeigten eine mittlere Verlängerung der QTc-Intervalle von 5,0 und 11,8 msec mit einer Tolterodin-Dosis von 2 mg bzw. 4 mg zweimal täglich und um 19,3 msec. mit Moxifloxacin (400 mg), das als aktive interne Kontrolle diente. Anhand eines pharmakokinetischen /pharmakodynamischen Modells konnte geschätzt werden, dass die QTc-Verlängerungen bei Personen mit langsamer Metabolisierung (Personen mit CYP2D6-Mangel), die mit 2 mg Tolterodin zweimal täglich behandelt wurden, mit jenen bei Personen mit schneller Metabolisierung, die mit 4 mg zweimal täglich behandelt wurden, vergleichbar waren. Mit beiden Dosen von Tolterodin wurde bei keinem Probanden, ungeachtet seines individuellen Metabolismus, ein Wert von 500 msec für das absolute QTcF oder von 60 msec für die Veränderung gegenüber Baseline beobachtet, wobei diese beiden Werte als Grenzwerte gelten, bei deren Überschreitung Anlass zu Besorgnis besteht. Die Dosis von 4 mg zweimal täglich entspricht einer Spitzenkonzentration (C_{max}), die um das 3fache höher ist als die Plasmakonzentration mit der höchsten therapeutischen Dosis von Detrusitol retard Kapseln.

Pädiatrische Patienten:
Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Es wurden zwei pädiatrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien über 12 Wochen mit Tolterodin-Retardkapseln durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 710 pädiatrische Patienten (486 mit Tolterodin und 224 mit Placebo) im Alter von 5-10 Jahren mit Pollakisurie oder Dranginkontinenz untersucht. In keiner der beiden Studien wurden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Veränderung in der Gesamtzahl der Inkontinenzepisoden pro Woche beobachtet. (Siehe Abschnitt 4.8)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Darreichungsspezifische pharmakokinetische Eigenschaften:
Tolterodin wird schnell resorbiert. Sowohl Tolterodin als auch der 5-Hydroxymethyl-Metabolit erreichen maximale Serumkonzentrationen nach 1-3 Stunden. Die Halbwertszeit von Tolterodin liegt bei Einnahme von Filmtabletten bei schneller Metabolisierung bei 2-3 Stunden, bei langsamer Metabolisierung (CYP 2D6-Mangel) bei 10 Stunden. Steady-state-Konzentrationen werden innerhalb von 2 Tagen nach Einnahme der Filmtabletten erreicht.
Nahrung beeinflusst bei schnellen Metabolisierern die Exposition gegenüber ungebundenem Tolterodin und dem aktiven 5-Hydroxymethyl-Metaboliten nicht, obwohl die Tolterodinspiegel bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ansteigen. Bei langsamen Metabolisierern sind ebenso keine relevanten klinischen Änderungen zu erwarten.

Resorption
Nach oraler Einnahme unterliegt Tolterodin dem durch CYP 2D6 katalysierten First-Pass-Effekt in der Leber und wird zu dem equipotenten Hauptmetaboliten (5-Hydroxymethyl-Derivat) abgebaut.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolterodin beträgt 17 % bei schnellen Metabolisierern (Mehrzahl der Patienten) und 65 % bei langsamen Metabolisierern (CYP 2D6-Mangel).

Verteilung
Tolterodin und der 5-Hydroxymethyl-Metabolit werden vor allem an saure α_1-Glykoproteine (Orosomucoide) gebunden. Die ungebundenen Anteile 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 CYP 2D6 initiiert und führt zur Bildung des 5-Hydroxymethyl-Metaboliten. Durch weitere Verstoffwechslung entstehen 5-Carboxylsäure- und N'-dealkylierte 5-Carboxylsäure-Metaboliten, die etwa 51 % bzw. 29 % der im Urin nachgewiesenen Metaboliten ausmachen. Ein Anteil von ca. 7 % der Bevölkerung hat einen Mangel an CYP 2D6. Der Metabolismus bei diesen Personen (langsame Metabolisierer) verläuft über Dealkylierung über CYP 3A4 zu N'-dealkyliertem Tolterodin, welches klinisch nicht wirksam ist. Die übrige Bevölkerung wird als schnelle Metabolisierer bezeichnet. Die systemische Clearance von Tolterodin im Serum beträgt bei schnellen Metabolisierern ca. 30 l/Stunde. Bei langsamen Metabolisierern führt die reduzierte Clearance zu signifikant höheren Tolterodinkonzentrationen (ca. 7-fach) im Serum und geringfügigen Konzentrationen des 5-Hydroxymethyl-Metaboliten.

Der 5-Hydroxymethyl-Metabolit ist pharmakologisch aktiv und genauso wirksam wie Tolterodin. Durch das unterschiedliche Proteinbindungsverhalten von Tolterodin und dem 5-Hydroxymethyl-Metaboliten ist die Konzentration von ungebundenem Tolterodin (AUC) bei langsamen Metabolisierern mit der Gesamtmenge des ungebundenen Tolterodins und des 5-Hydroxymethyl-Metaboliten bei Patienten mit CYP 2D6-Aktivität bei gleicher Dosierung vergleichbar. Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit der Substanz sind unabhängig vom Phänotyp gleich.

Radioaktiv markiertes [^{14}C]-Tolterodin wird zu 77 % im Urin und zu 17 % mit den Faeces ausgeschieden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz und ca. 4 % als 5-Hydroxymethyl-Metabolit ausgeschieden. Der carboxylierte Metabolit sowie der entsprechende dealkylierte Metabolit machen ca. 51 % bzw. 29 % der im Urin nachgewiesenen Metaboliten aus.

Die Pharmakokinetik ist im therapeutischen Dosierungsbereich linear.

Spezielle Patientengruppen
Eingeschränkte 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.).

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Inulin-Clearance GFR $\leq$ 30 ml/min) ist die mittlere Konzentration an ungebundenem Tolterodin und seinem 5-Hydroxymethyl-Metaboliten verdoppelt. Die Plasmaspiegel anderer Metaboliten sind bei diesen Patienten stark erhöht (bis zum 12-fachen). Die klinische Relevanz der erhöhten Konzentrationen dieser Metaboliten ist unbekannt. Es liegen keine Daten für leichte bis mittlere Nierenfunktionsstörungen vor (siehe Abschnitte 4.2. und 4.4.).

Pädiatrische Patienten:
Die Exposition mit dem Wirkstoff pro mg Dosis ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ähnlich. Die mittlere Exposition mit dem Wirkstoff pro mg Dosis ist bei Kindern im Alter von 5-10 Jahren ca. um das 2fache höher als bei Erwachsenen. (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität, Mutagenität, Kanzerogenität und Sicherheitspharmakologie brachten bis auf die pharmakologisch zu erwartenden Wirkungen keine klinisch relevanten Daten.

An Mäusen und Kaninchen wurden Reproduktionsstudien durchgeführt.

Tolterodin zeigte bei Mäusen keinen Einfluss auf die Fertilität oder Reproduktionsfunktion. Bei Plasmawerten (C_{max} oder AUC), die 20 oder 7mal höher waren als jene bei behandelten Menschen, führte Tolterodin zu Embryoletalität und Missbildungen.
Bei Kaninchen wurden keine Missbildungen bei Plasmawerten (C_{max} oder AUC), die 20 oder 3mal höher waren als jene bei behandelten Menschen, beobachtet.

Sowohl Tolterodin als auch seine aktiven Metaboliten beim Menschen verlängern die Dauer des Aktionspotentials (90 % Repolarisation) in Hunde-Purkinje-Fasern (14-75fache therapeutische Plasmaspiegel) und blockieren den Kaliumfluss in klonierten humanen ERG Kanälen (0,5-26,1fache therapeutische Plasmaspiegel). Bei Hunden wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls nach Anwendung von Tolterodin und seiner humanen Metaboliten (3,1-61,0fache therapeutische Plasmaspiegel) beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumstärkeglycolat (Typ B), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug:
Filmgranula bestehend aus
Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure und 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

Blisterpackung (PVC/PVDC und Aluminiumfolie mit PVDC-Heißsiegellack) oder
HDPE Flaschen mit LDPE Verschluss oder PP kindersicherem Drück- und Drehverschluss.

Packungsgrößen: Detrusitol Filmtabletten sind in Blisterpackungen zu 2x10, 3x10, 5x10 und 10x10, 1x14, 2x14 und 4x14, 280 und 560 Filmtabletten und in Flaschen zu 60 und 500 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Upjohn EESV, Capelle aan den IJssel, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Detrusitol 1 mg: 1-22389
Detrusitol 2 mg: 1-22390

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.2.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.3.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
Detrusitol 1 mg: 20, 28 und 56 Stück
Detrusitol 2 mg: 20, 28 und 56 Stück