

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tolterodin Accord 2 mg Hartkapseln, retardiert

Tolterodin Accord 4 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 2 mg Hartkapsel enthält 2 mg Tolterodintartrat, entsprechend 1,37 mg Tolterodin.

Jede 4 mg Hartkapsel enthält 4 mg Tolterodintartrat, entsprechend 2,74 mg Tolterodin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln, retardiert

Dunkelgrüne/dunkelgrüne, ca. 14 mm lange Hartgelatinecapseln der Größe „4“ mit Druckstreifen über Kapseloberteil und -unterteil.

Dunkelblaue/dunkelblaue, ca. 16 mm lange Hartgelatinecapseln der Größe „3“ mit Druckstreifen über Kapseloberteil und -unterteil.

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 und Art der Anwendung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten):

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich 4 mg. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 2 mg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Im Falle von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann die Dosis auf einmal täglich 2 mg reduziert werden.

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

Der Behandlungserfolg ist nach 2 bis 3 Monaten zu prüfen (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit von Tolterodin Accord ist wurde bei Kindern nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Tolterodin Accord für Kinder nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Tolterodin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Harnretention
- unbehandeltem Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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 könnte 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).

Harnretention

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

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 antimuskarinerner Wirkung kann möglicherweise die therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Umgekehrt kann die therapeutische Wirkung von Tolterodin durch gleichzeitige Gabe von cholinergen Muskarinrezeptor-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. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von Tolterodin Accord während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Tolterodin in die Muttermilch vor. Die Anwendung von Tolterodin ist in der Stillzeit zu vermeiden.

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 antimuskarinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Dyspepsie und trockene Augen verursachen.

Die folgende Tabelle 1 zeigt Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sowie nach Anwendung seit Zulassung von retardiertem Tolterodin. Die am häufigsten genannte Nebenwirkung war Mundtrockenheit bei 23,4 % der mit Tolterodin und bei 7,7 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Tabellarische Liste von Nebenwirkungen

Die in der nachstehenden Tabelle angeführten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgelistet, die anhand der folgenden Vorgaben definiert werden: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit kann anhand der vorliegenden Daten nicht

abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)	Nicht bekannt (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 (einschließlich Akkommodations- störungen)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen			Palpitationen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien	Tachykardie
Gefäßerkrankungen				Anfallsweise Hautrötung mit Hitzegefühl (Flushing)
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe		Gastroösophagealer Reflux, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Angioödem, trockene Haut
Erkrankungen der Nieren und des Harntrakts		Dysurie	Harnretention	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		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, 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 Placebo-Gruppe (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Als höchste Einzeldosis wurde gesunden Probanden 12,8 mg Tolterodintartrat 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 Pilocarpin-haltigen 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 3-fachen Plasmamaximalkonzentration der Kapsel-Retardformulierung) über 4 Tage wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Zur Behandlung einer QT-Verlängerung im Falle einer Tolterodin-Überdosis sollten die üblichen Hilfsmaßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz

ATC-Code: G04B D07

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Einer der Tolterodin-Metaboliten (5-Hydroxymethyl-Derivat) gleicht in seiner pharmakologischen Wirkung der Ausgangssubstanz. Diese Substanz trägt bei schnellen Metabolisierern wesentlich zum therapeutischen Effekt von Tolterodin bei (siehe t 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 Placebo. Absolute und prozentuale Änderungen bezogen auf die Ausgangswerte. Behandlungsunterschiede Tolterodin retardiert versus Placebo: Varianzanalyse über die Mittelwertsunterschiede und 95 %-Konfidenzintervall.

	Tolterodin retardiert 4 mg einmal täglich (n=507)	Placebo (n=508)	Behandlungsunterschied vs. Placebo: Mittelwertsunterschiede und 95 %-KI	Statistische Signifikanz vs. Placebo (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 retardiertem Tolterodin behandelten Patienten und 15,7 % (80/508) der mit Placebo 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. 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 QTc-Intervalls um 5,0 und 11,8 ms bei einer Tolterodin-Dosis von zweimal täglich 2 mg bzw. 4 mg und um 19,3 ms 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 ms oder von 60 ms gegenüber dem Ausgangswert. Diese Verlängerungen werden als besorgniserregende Schwellenwerte angesehen. Eine Dosierung von zweimal täglich 4 mg entspricht dem 3-Fachen der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}), wie sie mit der Maximaldosis von Tolterodin Accord 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-Hartkapseln 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:

Die Resorption von Tolterodin aus den Hartkapseln 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 Hartkapseln 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 Hartkapseln erreicht.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der Hartkapseln.

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.

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 („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.

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.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit Leberzirrhose findet man eine ca. 2-fach 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 $\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) 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 12-fach). 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 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 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

Kapselinhalt:

Pellets aus mikrokristalliner Cellulose
Hypromellose,
Talkum,
Ethylzellulose,
Triglyceride mittlerer Kettenlänge,
Ölsäure

Kapselhülle:

Gelatine,
Indigocarmin (E132),
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-oxid gelb (E172) (nur 2 mg Hartkapsel).

Drucktinte [Schellack, Titandioxid, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tolterodin Accord sind in Blisterpackungen aus Aluminium -PVC/PVdC verpackt.

Packungsgrößen:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 160, 200, 280 und 320 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr.- 2 mg: 136966
Z.Nr. - 4 mg: 136967

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.07.2016
Datum der Verlängerung der Zulassung: 20.05.2021

10. STAND DER INFORMATION

09/2021
REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig.