

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tolterodin-Aristo® 2 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tolterodin-Aristo® 2 mg Filmtabletten 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-Aristo® 2 mg Filmtabletten sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten, mit einer Bruchrille auf einer Seite, mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

Die 2 mg Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (inkl. ältere Patienten):

Die empfohlene Dosis ist zweimal täglich 2 mg. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <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 und Jugendliche:

Die Wirksamkeit von Tolterodin-Aristo® bei Kindern konnte bisher nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird Tolterodin-Aristo® für Kinder nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Tolterodin ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Harnretention;
- unzureichend behandeltem Engwinkelglaukom;
- Myasthenia gravis;
- 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);
- autonomer Neuropathie;
- Hiatushernie;
- Risiko zu verminderter gastrointestinaler Motilität.

Bei Mehrfachgabe von oralem, nicht-retardiertem 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 Risikofaktoren 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 Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie
- 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, Wechselwirkungen).

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 antimuskarinischen 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.

Die 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 Isoenzymssysteme metabolisiert werden, ist daher bei Kombination mit Tolterodin nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tolterodin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher wird Tolterodin-Aristo® während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Ausscheidung von Tolterodin in die Muttermilch beim Menschen vor. Tolterodin sollte während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigen keine Wirkung von Tolterodin auf die Fruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine humanen Daten.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Tabelle auf Seite 2 gibt die Erfahrungen mit Tolterodin-Aristo® aus klinischen Prüfungen und seit der Vermarktung wieder.

Die am häufigsten genannte Nebenwirkung war Mundtrockenheit bei 35 % der mit Tolterodin-Aristo® Filmtabletten und bei 10 % der mit Placebo behandelten Patienten. Kopfschmerzen wurden ebenfalls sehr häufig beschrieben und traten bei 10,1 % der mit Tolterodin-Aristo® Filmtabletten und 7,4 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Fälle einer Verstärkung der Symptome einer Demenz (z. B. Verwirrtheit, Desorientiertheit, Wahnvorstellungen) wurden bei Patienten,

	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			unspezifische Überempfindlichkeit	anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität	Verwirrung, Halluzinationen, Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesien	beeinträchtigt Erinnerungsvermögen	
Augenerkrankungen		trockene Augen, Sehstörungen (inkl. Akkommodationsstörungen)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herzkrankungen		Palpitationen	Tachykardie, Herzinsuffizienz, Arrhythmie	
Gefäßerkrankungen				Flushing
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	trockener Mund	Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen, Diarrhoe	gastroösophagealer 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		

die zur Behandlung von Demenz Cholinesterasehemmer einnahmen, nach Einleitung einer Therapie mit Tolterodin beschrieben.

Kinder und Jugendliche:

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

4.9 Überdosierung

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

Bei einer Überdosierung von Tolterodin sollte eine Magenspülung durchgeführt und Aktivkohle verabreicht werden. Die Symptome 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 Beta-blockern
- Harnretention: Katheterisierung
- Mydriasis: Behandlung mit pilocarpinhalten Augentropfen und/oder Unterbringung des Patienten in einem dunklen Raum

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei 4-tägiger Anwendung in einer Gesamtdosis 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.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Die Wirkung von Tolterodin wurde bei Patienten untersucht, die bei Studieneintritt anhand einer urodynamischen Bewertung überprüft und anhand ihrer urodynamischen Ergebnisse einer urodynamisch positiven (motorischer Harndrang) oder 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 überzeugenden 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.

Wirkung von zweimal täglich 2 mg Tolterodin-Aristo® 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		
	Tolterodin-Aristo® 2 x 2 mg/Tag	Placebo	Statistische Signifikanz vs. Placebo	Tolterodin-Aristo® 2 x 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 ≤ 0,05; ** = p ≤ 0,01; *** = p ≤ 0,001

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.

Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde bisher nicht nachgewiesen. 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 (CYP2D6-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 CYP2D6 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 (CYP2D6-Mangel).

Verteilung

Tolterodin und der 5-Hydroxymethyl-Metabolit werden vor allem an saure α₁-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 CYP2D6 initiiert und führt zur Bildung des 5-Hydroxymethyl-Metabo-

liten. 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 CYP2D6. Der Metabolismus bei diesen Personen (langsame Metabolisierer) verläuft über Dealkylierung über CYP3A4 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 CYP2D6-Aktivität bei gleicher Dosierung vergleichbar. Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit der Substanz sind unabhängig vom Phänotyp vergleichbar.

Radioaktiv markiertes [¹⁴C]-Tolterodin wird zu ungefähr 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.

Linearität/Nicht-Linearität

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 <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 12fachen). 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

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. 7fach höher waren, als die, die bei behandelten Patienten gefunden werden. Bei Kaninchen wurden keine Missbildungen beobachtet, auch wenn die Studien mit 20- bzw. 3fach 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 Purkinjefasern des Hundes (14–75fache therapeutische Konzentrationen) und blockieren in geklonten hERG-Kanälen (human ether-a-go-go-related gene) den K^+ -Strom (0,5–26,1fache therapeutische Konzentrationen). Nach Verabreichung von Tolterodin und den beim Menschen vorkommenden Metaboliten (3,1–61,0fache therapeutische Konzentrationen) wurde bei Hunden eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ B)
(Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug:

Opadry white 20A28334 bestehend aus:

Hyprolose
Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E 171)

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

Tolterodin-Aristo® 2 mg Filmtabletten sind in transparenten PVC/PE/PVDC/Aluminium-Bliesterpackungen verpackt.

Packungsgrößen:

Tolterodin-Aristo® Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 20, 30 **[N1]**, 50 **[N2]** und 100 **[N3]** Tabletten erhältlich.

Unverkäufliches Muster mit 20 Filmtabletten

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 beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. Zulassungsnummer

81678.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung
14. Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. November 2015

10. Stand der Information

12.2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin