

Datum: 18.01.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-121227-26216-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Tolterodin - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: SE/H/PSUR/0003/002) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Tolterodin – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

Tolterodin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Harnretention
- unzureichend behandeltem Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 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 Hypokalämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziämie
- Bradykardie
- relevante vorbestehende Herzerkrankungen (z.B. Kardiomyopathie, myokardiale Ischämie, Arrhythmien, kongestive 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 ist zu vermeiden (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 Isoenzymssysteme metabolisiert werden, ist daher bei Kombination mit Tolterodin nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, 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 <Produkt> 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 Tolterodin aus klinischen Prüfungen und seit der Vermarktung wieder.

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

Nebenwirkungen werden entsprechend den Organklassen des MedDRA Systems beschrieben.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$),

gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$),

selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$),

sehr selten ($< 1/10.000$),

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

	Sehr häufig	häufig	gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis		
Erkrankungen des Immunsystems			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		

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)

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.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

