

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolterodina Neo KERN PHARMA 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 4 mg de tartrato de tolterodina que corresponde a 2,74 mg de tolterodina.

Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene de 67,200 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada.

Las cápsulas duras de liberación prolongada de 4 mg son de color azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o de la polaquiuria y de la urgencia, que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada):

La dosis recomendada es de 4 mg una vez al día excepto en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular < 30 ml/min), para los que la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). En caso de efectos adversos molestos, la dosis debe reducirse de 4 mg a 2 mg una vez al día.

Población pediátrica:

No se ha demostrado la eficacia de tolterodina en niños (ver sección 5.1). Por tanto, no se recomienda el uso de tolterodina en niños.

Forma de administración

Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteras. Después de 2-3 meses de tratamiento debe evaluarse el efecto del mismo (ver sección 5.1).

4.3 Contraindicaciones

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo tolterodina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Retención urinaria.
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Miastenia gravis.
- Colitis ulcerosa grave.

- Megacolon tóxico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La tolterodina debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Obstrucción grave del tracto de salida de la vejiga urinaria con riesgo de retención urinaria.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales, como estenosis pilórica.
- Insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 5.2).
- Enfermedad hepática (ver secciones 4.2 y 5.2).
- Neuropatía autónoma.
- Hernia de hiato.
- Riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal.

Se ha observado que la administración de dosis múltiples diarias de 4 mg (dosis terapéuticas) y de 8 mg (dosis supraterapéuticas) de tolterodina por vía oral, prolongan el intervalo QTc (ver sección 5.1). La relevancia clínica de estos hallazgos no está clara, y dependerá de los factores de riesgo individuales de cada paciente, así como de las susceptibilidades presentes en ese momento.

Tolterodina debe ser utilizada con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, incluyendo:

- Prolongación de QT adquirida y documentada, o congénita.
- Alteraciones en el balance electrolítico como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.
- Bradicardia.
- Enfermedades cardiacas relevantes ya existentes (p.ej.: cardiomiopatía, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva).
- Administración conjunta de fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT incluyendo antiarrítmicos de Clase IA (p.ej.: quinidina, procainamida) o de Clase III (p.ej.: amiodarona, sotalol).

Esto es especialmente relevante cuando se administran inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 5.1). Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Al igual que ocurre con todos los tratamientos para los síntomas de urgencia y de incontinencia de urgencia, antes del tratamiento deben tenerse en consideración las razones orgánicas de la urgencia y de la frecuencia.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la administración sistémica concomitante con potentes inhibidores de CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (p. ej.: eritromicina y claritromicina), agentes antifúngicos (p. ej.: ketoconazol e itraconazol) e inhibidores de las proteasas, debido al incremento de las concentraciones séricas de tolterodina en pacientes metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6) con el consiguiente riesgo de sobredosificación (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con otros fármacos que poseen propiedades antimuscarínicas puede producir un efecto terapéutico y efectos secundarios más pronunciados. A la inversa, el efecto terapéutico de tolterodina puede reducirse por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos.

El efecto de procinéticos como metoclopramida y cisaprida puede verse disminuido por la tolterodina.

El tratamiento concomitante con fluoxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) no produce una interacción clínicamente significativa, ya que tolterodina y su metabolito dependiente de CYP2D6, 5-hidroximetil tolterodina, son equipotentes.

Los estudios de interacción farmacológica no han mostrado interacciones con la warfarina ni con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un estudio clínico ha mostrado que tolterodina no es un inhibidor metabólico de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ó 1A2. Por tanto, no se espera que se produzca un aumento en los niveles plasmáticos de los fármacos metabolizados por estos isoenzimas, cuando se administren en combinación con tolterodina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes del uso de tolterodina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Por consiguiente, no se recomienda el uso de tolterodina durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de tolterodina en la leche materna humana. Debe evitarse el uso de tolterodina durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que tolterodina puede causar alteraciones de la acomodación e influenciar sobre el tiempo de reacción, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente.

4.8 Reacciones adversas

Debido a su efecto farmacológico, tolterodina puede producir efectos antimuscarínicos leves a moderados como sequedad de boca, dispepsia y sequedad ocular.

En la tabla siguiente se muestran los datos obtenidos en los ensayos clínicos con el medicamento de referencia así como los procedentes de la experiencia post-comercialización. La reacción adversa más frecuentemente notificada fue sequedad de boca, que tuvo lugar en un 23.4 % de los pacientes tratados con tolterodina, y en un 7,7,% de los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas observadas, según la clasificación de órganos del sistema MedRA son las siguientes (ver clasificación de órganos del sistema MedRA)

	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)	No conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sinusitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (no especificada de otra manera)	Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo	Confusión, alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, somnolencia, dolor de cabeza	Parestesias, alteración de la memoria	
Trastornos		Sequedad ocular,		

oculares		visión irregular (incluyendo acomodación irregular)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, insuficiencia cardiaca, arritmia	Taquicardia
Trastornos vasculares				Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, diarrea		Reflujo gastroesofágico, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				Angioedema, sequedad de la piel
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio, edema periférico	Dolor de pecho	

Se han notificado casos de empeoramiento de los síntomas de demencia (como confusión, desorientación, trastorno delirante) después de iniciar el tratamiento con tolterodina en pacientes que están tomando inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Pacientes pediátricos

En dos estudios pediátricos en fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, en el que se incluyeron un total de 710 pacientes pediátricos, la proporción de pacientes con infecciones del tracto urinario, diarrea y comportamiento anormal fue mayor en los pacientes tratados con tolterodina que en los tratados con placebo (infecciones del tracto urinario: tolterodina 6,8%; placebo: 3,6%, diarrea: tolterodina 3,3%; placebo: 0,9%, comportamiento anormal: tolterodina 1,6%; placebo: 0,4%) (ver sección 5.1).

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de tartrato de tolterodina administrada a voluntarios humanos es de 12,8 mg en una dosis única de la formulación de liberación inmediata. Los efectos adversos más graves observados fueron alteraciones de la acomodación y dificultades miccionales.

En caso de sobredosis con tolterodina, realizar lavado gástrico y administrar carbón activado.

Tratar la sintomatología según se describe a continuación:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves (Por ejemplo: alucinaciones, excitación intensa): administrar fisostigmina.
- Excitación marcada o convulsiones: administrar benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: aplicar respiración artificial.
- Taquicardia: administrar β -bloqueantes.
- Retención urinaria: debe tratarse mediante sondaje.
- Midriasis: administrar pilocarpina en gotas oftálmicas y/o situar al paciente en una habitación oscura.

Se observó un incremento en el intervalo QT a una dosis diaria total de 8 mg para la formulación de liberación inmediata de tolterodina (el doble de la dosis diaria recomendada para la formulación en comprimidos de liberación inmediata y equivalente a tres veces la exposición máxima obtenida con la formulación en cápsulas de liberación prolongada), administrada durante más de cuatro días. En el caso de sobredosis por tolterodina, deben adoptarse las medidas de apoyo estándar para el manejo de prolongación del intervalo QT.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos de uso urológico, antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04B D07

Tolterodina es un antagonista competitivo y específico de los receptores muscarínicos que muestra *in vivo* una mayor selectividad por la vejiga urinaria que por las glándulas salivales. Uno de los metabolitos de la tolterodina (derivado 5-hidroximetílico) muestra un perfil farmacológico similar al del compuesto original. En los metabolizadores rápidos este metabolito contribuye de forma significativa al efecto terapéutico (ver sección 5.2).

El efecto del tratamiento aparece en 4 semanas.

En el programa de fase III, la variable primaria fue la reducción de los episodios de incontinencia por semana, y las variables secundarias fueron la reducción del número de micciones en 24 horas y el aumento del volumen medio evacuado por micción. Estos parámetros están incluidos en la tabla que se detalla a continuación.

Efecto del tratamiento con tolterodina una vez al día después de 12 semanas, comparado con placebo. Cambio absoluto y cambio porcentual relativo a la línea base. Diferencia en el tratamiento tolterodina vs. placebo: cambio medio estimado de los mínimos cuadrados e intervalo de confianza del 95%.

	Tolterodina 4 mg una vez al día (n=507)	Placebo (n=508)	Diferencia en el tratamiento vs. Placebo: cambio medio e intervalo de confianza del 95%	Significancia estadística vs placebo Valor de p
Número de episodios de incontinencia por semana	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Número de micciones en 24 horas	-1.8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0;-0,2)	0,005
Volumen medio evacuado por micción (ml)	-1.8 (-13%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

*) Intervalo de confianza del 97,5% según Bonferroni.

Después de 12 semanas de tratamiento, un 23,8% (121/507) de los pacientes incluidos en el grupo de tolterodina y un 15,7% (80/508) de los incluidos en el grupo de placebo, notificaron que, subjetivamente, no habían presentado ningún problema vesical o que éstos habían sido mínimos.

Se estudió el efecto de tolterodina en pacientes, que fueron evaluados urodinámicamente al comienzo del estudio, y que dependiendo del resultado urodinámico, fueron asignados al grupo de urodinamia positiva

(urgencia motora) o al de urodinamia negativa (urgencia sensorial). Dentro de cada grupo, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran tolterodina o placebo.

El estudio no pudo proporcionar una evidencia convincente, en cuanto a que tolterodina tuviera mayor efecto que placebo en los pacientes con urgencia sensorial.

El efecto clínico de tolterodina sobre el intervalo QT fue estudiado a partir de los electrocardiogramas (ECG) obtenidos de más de 600 pacientes tratados, y entre los que se incluían pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardiovascular ya existente. Los cambios en los intervalos QT no diferían significativamente entre los grupos de tratamiento y placebo.

Posteriormente se investigó el efecto de tolterodina sobre la prolongación del intervalo QT en 48 voluntarios sanos, hombres y mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y los 55 años. A los sujetos del ensayo se les administraron 2 mg dos veces al día y 4 mg dos veces al día de tolterodina en formulaciones de liberación inmediata. Los resultados (corregidos por el método Friderica) a la concentración máxima de tolterodina (1 hora) mostraron incrementos medios del intervalo QTc de 5,0 y 11,8 milisegundos para dosis de 2 mg dos veces al día y de 4 mg dos veces al día de tolterodina, respectivamente, y de 19,3 milisegundos para moxifloxacino (400 mg), que fue utilizado como control activo del ensayo. En un modelo farmacocinético-farmacodinámico se estimó que los incrementos del intervalo QTc en metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6), tratados con 2 mg de tolterodina dos veces al día, son comparables a los observados en metabolizadores rápidos que recibieron 4 mg dos veces al día. A ambas dosis de tolterodina, ningún sujeto – independientemente de sus características metabólicas – excedió los 500 milisegundos en cuanto al QTcF absoluto o los 60 milisegundos en cuanto al cambio desde la situación basal, que son los umbrales considerados como de precaución. La dosis de 4 mg administrada dos veces al día se corresponde con una exposición máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 3 veces la obtenida con la dosis terapéutica máxima de tolterodina cápsulas de liberación prolongada.

Pacientes pediátricos

No se ha demostrado la eficacia en la población pediátrica. Se realizaron dos estudios fase III aleatorizados, con placebo, doble ciego, de 12 semanas de duración, con cápsulas de tolterodina de liberación prolongada. Se estudiaron un total de 710 pacientes pediátricos (468 en el grupo de tolterodina y 224 en el de placebo) con edades comprendidas entre 5-10 años con frecuencia urinaria e incontinencia urinaria de urgencia. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los estudios en relación con el cambio en el número total de episodios de incontinencia/semana respecto al basal (ver sección 4.8).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas específicas para esta formulación: las cápsulas de liberación prolongada de tolterodina proporcionan una absorción más lenta de tolterodina que los comprimidos de liberación inmediata. Como resultado de ello, las concentraciones séricas máximas se observan a las 4 (2-6) horas después de la administración de las cápsulas. La semivida aparente para tolterodina administrada en forma de cápsula es de unas 6 horas en los metabolizadores rápidos y de unas 10 horas en los pacientes metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6). Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en cuatro días tras la administración de las cápsulas.

Los alimentos no tienen ningún efecto sobre la biodisponibilidad de las cápsulas.

Absorción: Tras su administración por vía oral, la tolterodina está sujeta a un metabolismo de primer paso en el hígado catalizado por CYP2D6, dando lugar a la formación del derivado 5-hidroxi metílico, que es el metabolito principal farmacológicamente equipotente.

La biodisponibilidad absoluta de tolterodina es del 17% en los metabolizadores rápidos, la gran mayoría de los pacientes, y del 65% en los pacientes metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6).

Distribución: la tolterodina y el metabolito 5-hidroxi metílico se unen principalmente a orosomucoide. Las fracciones libres son 3,7% y 36% respectivamente. El volumen de distribución de tolterodina es de 113 L.

Biotransformación: la tolterodina se metaboliza extensamente en el hígado tras su administración por vía oral.

La ruta metabólica principal está mediada por el enzima polimórfico CYP2D6, y da lugar a la formación del metabolito 5-hidroximetílico. Un metabolismo adicional da lugar a la formación de los metabolitos ácido 5-carboxílico y ácido 5-carboxílico N-desalquilado, que representan respectivamente el 51% y 29% de los metabolitos recuperados en la orina. Un subgrupo de la población (alrededor del 7%) carece de actividad CYP2D6. La ruta metabólica identificada para estos sujetos (pacientes metabolizadores lentos) es la desalquilación vía CYP3A4, dando lugar a la formación de tolterodina N-desalquilada, que no contribuye al efecto clínico. Al resto de la población se les define como metabolizadores rápidos. El aclaramiento sistémico de tolterodina en los metabolizadores rápidos es de unos 30 L/h. En los pacientes metabolizadores lentos, el aclaramiento reducido conduce a concentraciones séricas de tolterodina significativamente más altas (unas 7 veces) y a concentraciones insignificantes de metabolito 5-hidroximetílico.

El metabolito 5-hidroximetílico es farmacológicamente activo y equipotente a tolterodina. Debido a las diferencias existentes entre tolterodina y el metabolito 5-hidroximetílico en cuanto a las características de la unión a proteínas plasmáticas, la exposición (AUC) de tolterodina libre en los pacientes metabolizadores lentos es similar a la exposición combinada de tolterodina libre y del metabolito 5-hidroximetílico en pacientes con actividad CYP2D6 cuando se administra el mismo régimen de dosificación. La seguridad, tolerabilidad y respuesta clínica son similares independientemente del fenotipo.

Eliminación: La excreción de radiactividad tras la administración de tolterodina-[C₁₄]es de aproximadamente el 77% en orina y del 17% en heces. Menos del 1% de la dosis se recupera como fármaco inalterado y alrededor del 4% como metabolito 5-hidroximetílico. El metabolito carboxilado y el correspondiente metabolito desalquilado representan el 51% y 29% de la recuperación en orina respectivamente.

Linealidad: La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas.

Grupos específicos de pacientes:

- **Insuficiencia hepática:** en pacientes con cirrosis hepática se encontró una exposición dos veces mayor de tolterodina libre y del metabolito 5-hidroximetílico (ver secciones 4.2 y 4.4).
- **Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal grave (velocidad de filtración glomerular del aclaramiento de inulina < 30 ml/min), se duplica la exposición media de tolterodina libre y de su metabolito 5-hidroximetílico. En estos pacientes los niveles plasmáticos de otros metabolitos aumentaron notablemente (hasta 12 veces). Se desconoce la relevancia clínica de la exposición aumentada de estos metabolitos. No se dispone de datos en caso de insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4).
- **Pacientes pediátricos:** La exposición de principio activo por mg de dosis es similar en adultos y adolescentes. La exposición media de principio activo por mg de dosis es aproximadamente el doble en niños entre 5-10 años que en adultos (ver secciones 4.2 y 5.1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad, genotoxicidad, carcinogenicidad y seguridad farmacológica, no se han observado efectos clínicamente relevantes, excepto aquellos relacionados con los efectos farmacológicos del medicamento.

Los estudios de reproducción se han realizado en ratones y conejos.

En ratones, tolterodina no presentó ningún efecto sobre la fertilidad ni sobre la función reproductiva. Tolterodina produjo muerte de los embriones y malformaciones a exposiciones plasmáticas (C_{máx} o AUC) 20 ó 7 veces superiores a las observadas en los humanos que fueron tratados con la misma.

En conejos no se observaron malformaciones, realizándose los estudios a exposiciones plasmáticas ($C_{\text{máx}}$ o AUC) 20 ó 3 veces superiores a las esperadas en los humanos tratados.

Tolterodina, al igual que sus metabolitos activos en humanos, prolonga la duración del potencial de acción (repolarización del 90%) en las fibras de Purkinje caninas (14-75 veces los niveles terapéuticos) y bloquea la corriente de K^+ en los canales hERG -*human ether-a-go-go-related gene*- (0,5-26,1 veces los niveles terapéuticos). En perros, se ha observado la prolongación del intervalo QT tras la administración de tolterodina y de sus metabolitos humanos (3,1-61,0 veces los niveles terapéuticos). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

La cápsula de liberación prolongada contiene:

Microcelac (lactosa monohidrato y celulosa microcristalina (E 460 i))

Acetato de polivinilo

Povidona (E 1201)

Laurilsulfato sódico

Sílice

Hipromelosa (E 464)

Docusato sódico

Estearato magnésico (E 470 b)

Etilcelulosa (E 462)

Trietilcitrate (E 1505)

Copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)

Propilenglicol (E 1520)

Los componentes de la cápsula son:

Gelatina (E 441)

Carmín de índigo (E-132)

Dióxido de titanio (E-171)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas duras de liberación prolongada están acondicionadas en blisters de PVC/PE/PVDC/Aluminio.

Tamaños de envase: Tolterodina Neo Kern Pharma 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada se presenta en envases de 28 cápsulas duras de liberación prolongada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Pol. Ind. Colón II, C/ Venus 72
08228 Terrassa (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76169

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO