

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Urotrol 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de tartrato de tolterodina que corresponde a 1,37 mg de tolterodina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos recubiertos con película son blancos, redondos y biconvexos. Los comprimidos están grabados con arcos encima y debajo de las siglas DT.

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

Adultos (incluyendo ancianos)

La dosis recomendada es de 2 mg dos veces 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 1 mg dos veces al día (ver sección 4.4). En caso de efectos adversos molestos, la dosis debe reducirse de 2 mg a 1 mg dos veces al día.

Después de 2-3 meses de tratamiento, deberá evaluarse el efecto del mismo (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

4.3. Contraindicaciones

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La tolterodina deberá 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 sección 4.2).
- 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 hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.
- Bradicardia.
- Enfermedades cardíacas relevantes ya existentes (p.ej.: cardiomiopatía, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca 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).

Retención urinaria

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

Información de excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 (etinil estradiol/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 Urotrol 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

Resumen del perfil de seguridad

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

En la tabla 1 siguiente se muestran los datos obtenidos en los ensayos clínicos con Urotrol, así como los procedentes de la experiencia post-comercialización. La reacción adversa más frecuentemente notificada fue sequedad de boca, que tuvo lugar en un 35 % de los pacientes tratados con los comprimidos de Urotrol y en un 10% de los pacientes tratados con placebo. El dolor de cabeza también fue notificado de manera muy frecuente y tuvo lugar en un 10,1% en el caso de los pacientes tratados con Urotrol y en un 7,4% en los pacientes tratados con placebo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas listadas en la siguiente tabla se presentan según la clasificación de órganos del sistema y según categorías de frecuencia, las cuales se definen mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación de órganos sistema	de del	<i>Muy frecuentes</i> ($\geq 1/10$)	<i>Frecuentes</i> ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)	<i>Poco frecuentes</i> ($\geq 1/1000$ hasta $< 1/100$)	<i>Frecuencia no conocida</i> (no puede estimarse a partir de los datos)

				disponibles)
Infecciones e infestaciones		Bronquitis		
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, parestesias.	Alteración de la memoria	
Trastornos oculares		Sequedad ocular, visión irregular (incluyendo acomodación irregular)		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Taquicardia, insuficiencia cardiaca, arritmia	
Trastornos vasculares				Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, vómitos, diarrea	Reflujo gastroesofágico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel		Angioedema
Trastornos renales y urinarios		Disuria, retención urinaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio, dolor de pecho, edema periférico		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso		

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.

Población pediátrica

En dos estudios pediátricos en fase 3 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

La dosis más alta de tartrato de tolterodina administrada a voluntarios humanos es de 12,8 mg en una dosis única. 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, deberán adoptarse las medidas de apoyo estándar para el manejo de prolongación del intervalo QT.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiespasmódicos urinarios.
Código ATC: G04B D07

Mecanismo de acción

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.

Efectos farmacodinámicos

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).

Eficacia clínica y seguridad

El efecto del tratamiento aparece en 4 semanas.

Efecto del tratamiento con Urotrol 2 mg dos veces al día después de 4 y 12 semanas, respectivamente, comparado con placebo (datos acumulados). Cambio absoluto y cambio porcentual relativo a la línea base.

Variable	Estudios de 4 semanas	Estudios de 12 semanas
----------	-----------------------	------------------------

	Urotrol 2 mg b.i.d.	Placebo	Significancia estadística vs placebo	Urotrol 2 mg b.i.d.	Placebo	Significancia estadística vs placebo
Número de micciones en 24 horas	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Número de episodios de incontinencia en 24 horas	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Volumen medio evacuado por micción (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Número de pacientes con ningún o con mínimos problemas de vejiga urinaria después del tratamiento (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s. = no significativo; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$

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 ancianos 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 ($C_{máx}$) de 3 veces la obtenida con la dosis terapéutica máxima de Urotrol Neo cápsulas de liberación prolongada.

Población pediátrica

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

La tolterodina se absorbe rápidamente. Tanto la tolterodina como el metabolito 5-hidroximetílico alcanzan su concentración sérica máxima 1-3 horas después de la administración de la dosis. La semivida de tolterodina administrada en forma de comprimido es de 2-3 horas en los metabolizadores extensos y de unas 10 horas en los pacientes metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6). Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 2 días tras la administración de los comprimidos.

En los metabolizadores rápidos, la comida no influye en la exposición a tolterodina libre y al metabolito 5-hidroximetílico activo, aunque los niveles de tolterodina aumentan cuando se administra con comida. Asimismo, no se esperan cambios clínicamente relevantes en pacientes metabolizadores lentos.

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-hidroximetílico, 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-hidroximetílico se unen principalmente a orosomucoide. Las fracciones libres son 3,7% y 36% respectivamente. El volumen de distribución de tolterodina es de 113 L.

Eliminación

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.

La excreción de radiactividad tras la administración de tolterodina- ^{14}C 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.

La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas.

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).

Población pediátrica

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 ($C_{\text{máx}}$ 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

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato
Glicolato de almidón de sodio (tipo B)
Estearato de magnesio
Sílice anhidro coloidal

Recubrimiento:

Gránulos de recubrimiento que contienen:
Hipromelosa (Hidroxipropilmetilcelulosa)
Celulosa microcristalina
Ácido esteárico
Dióxido de titanio E171

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No hay ninguna precaución especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos están acondicionados en blisters de PVC/PVDC y lámina de aluminio con revestimiento termosellado de PVDC. Envase de 56 comprimidos (4 blisters de 14 comprimidos).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Urotrol 2 mg comprimidos recubiertos con película: 62.534

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

Fecha de la primera autorización: 2 de julio de 1999.
Fecha de la última revalidación: 23 de marzo de 2006.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2021