

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolterodina Neo MYLAN 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de liberación prolongada de 4 mg contiene 4 mg de tartrato de tolterodina, equivalente a 2,737 mg de tolterodina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula de liberación prolongada de 4 mg contiene un máximo de 137,38 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada

Tolterodina Neo MYLAN 4 mg cápsulas duras de liberación prolongada EFG: cápsula opaca de color azul claro y cuerpo opaco de color azul claro, cápsula de tamaño 3 con cubierta dura de gelatina llena de perlas blancas o blanquecinas. La cápsula presenta una impresión en sentido axial con “MYLAN” sobre “3404” en tinta negra tanto en la tapa como en el cuerpo, y es de aproximadamente 15,9 mm de largo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de incontinencia urinaria y/o polaquiuria y urgencia urinaria que puede presentarse 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 insuficiencia renal grave (tiempo de filtración glomerular TFG \leq 30 ml/min para los que la dosis recomendada es 2 mg 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.

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

Población pediátrica

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de tolterodina en niños (ver sección 5.1). Por lo tanto, tolterodina no se debe utilizar en niños.

Forma de administración

Vía oral

Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteras con un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

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 ulcerativa grave
- Megacolon tóxico

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolterodina debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Obstrucción grave del tracto de salida vesical con riesgo de retención urinaria
- Trastornos obstructivos gastrointestinales, p.ej., 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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado que la administración de dosis diarias orales múltiples de 4 mg (terapéuticas) y 8 mg (supraterapéuticas) de tolterodina de liberación inmediata prolongan el intervalo QTc (ver sección 5.1). La relevancia clínica de estos hallazgos es incierta y dependerá de los factores de riesgo y de la susceptibilidad que presente cada paciente concreto.

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

- Prolongación del intervalo QT congénita o adquirida conocida
- Alteraciones en el balance electrolítico, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia
- Bradicardia
- Enfermedades cardiacas preexistentes relevantes (es decir, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva)
- Administración concomitante de fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluido los antiarrítmicos de clase IA (p.ej., quinidina, procainamida) y de clase III (p.ej., amiodarona, sotalol)

Esto es especialmente relevante cuando se está tomando 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 la incontinencia de urgencia, antes del tratamiento se deben considerar las razones orgánicas de la urgencia y de la polaquiuria.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Tolterodina puede disminuir el efecto de procinéticos como metoclopramida y cisaprida.

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el 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.

En consecuencia, no se recomienda tolterodina durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de tolterodina en la leche materna. Tolterodina debe evitarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no muestran un efecto de tolterodina sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No se dispone de datos en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tolterodina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Tolterodina puede causar alteraciones de la acomodación e influir sobre el tiempo de reacción.

4.8 Reacciones adversas

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

La siguiente tabla refleja los datos obtenidos con tolterodina en los ensayos clínicos y 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.

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sinusitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad no especificada de otro modo	Reacciones anafilácticas
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo	Confusión, alucinaciones, desorientación
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, somnolencia, cefalea	Parestesias, alteración de la memoria	
Trastornos oculares		Sequedad ocular, visión irregular (incluido anomalías de la acomodación)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, insuficiencia cardiaca, arritmias	Taquicardia
Trastornos vasculares				Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, diarrea		Reflujo gastroesofágico, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema, sequedad de la piel
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Retención urinaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, edema periférico	Dolor torácico	

Se han comunicado en algunos casos empeoramiento de los síntomas de demencia (p.ej., confusión, desorientación, delirio) después de iniciar el tratamiento con tolterodina en pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Población pediátrica

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, el porcentaje 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

En humanos, la dosis más alta administrada a voluntarios fue de 12,8 mg de tartrato de tolterodina de liberación inmediata en dosis única. Los efectos adversos de mayor gravedad observados fueron alteraciones de la acomodación y dificultades miccionales.

En caso de sobredosis de tolterodina, realizar lavado gástrico y administrar carbón activado. Tratar los síntomas de la siguiente manera:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves (p.ej., alucinaciones, excitación grave): tratamiento con fisostigmina.
- Convulsiones o excitación pronunciada: tratamiento con benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: tratar mediante respiración artificial.
- Taquicardia: tratar con beta-bloqueantes.
- Retención urinaria: tratar con cateterización.
- Midriasis: tratar con pilocarpina en gotas oftálmicas y/o colocar al paciente en una habitación oscura.

Se observó un incremento en el intervalo QT con una dosis total diaria de 8 mg de tolterodina de liberación inmediata (el doble de la dosis diaria recomendada de liberación inmediata y equivalente a tres veces la exposición máxima de la cápsula de liberación prolongada) administrada durante cuatro días. En caso de sobredosis de tolterodina, se deben adoptar las medidas de soporte estándar para el tratamiento de la 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 específico de los receptores muscarínicos con una mayor selectividad *in vivo* por la vejiga urinaria que por las glándulas salivales. Uno de los metabolitos de tolterodina (derivado 5-hidroximetílico) muestra un perfil farmacológico similar al del compuesto original. En los metabolizadores rápidos este metabolito contribuye significativamente al efecto terapéutico (ver sección 5.2).

Efectos farmacodinámicos

El efecto del tratamiento puede producirse en un periodo de 4 semanas.

En el programa de fase III, la variable primaria fue la reducción de episodios de incontinencia por semana, y las variables secundarias fueron la reducción del número micciones en 24 horas y el aumento de volumen medio evacuado por micción.

Eficacia clínica y seguridad

Los parámetros se presentan en la siguiente tabla.

Efecto del tratamiento con tolterodina una vez al día después de 12 semanas, en comparación con placebo. Cambio absoluto y cambio porcentual respecto al valor basal. Diferencia del tratamiento con tolterodina tartrato frente a placebo: desviación estándar estimada de los mínimos cuadrados e intervalo de confianza del 95%.

Tolterodina	Placebo	Diferencia de tratamiento	Significancia
-------------	---------	---------------------------	---------------

	4mg una vez al día (n = 507)	(n = 508)	frente a placebo: Desviación estándar e intervalo de confianza del 95%	estadística frente a 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 cada 24 horas	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Volumen medio evacuado por micción (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	< 0,001

* Intervalo de confianza del 97,5% según Bonferroni

Después de 12 semanas de tratamiento, el 23,8% (121/507) del grupo de tolterodina de liberación prolongada y el 15,7% (80/508) del grupo placebo notificaron subjetivamente problemas vesicales mínimos o ausencia de ellos.

Se evaluó el efecto de tolterodina en los pacientes, examinados mediante la evaluación urodinámica al inicio y, en función del resultado urodinámico, se asignaron a un grupo urodinámico positivo (urgencia motora) o a un grupo urodinámico negativo (urgencia sensorial). Dentro de cada grupo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o tolterodina. El estudio no pudo proporcionar pruebas convincentes de que tolterodina tuviese efecto sobre los pacientes con urgencia sensorial en relación con el placebo.

Se han estudiado los efectos clínicos de tolterodina sobre el intervalo QT en ECG obtenidos de más de 600 pacientes tratados, incluidos pacientes de edad avanzada y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los cambios en el intervalo QT no fueron significativamente diferentes entre los grupos de placebo y de tratamiento.

Se estudió el efecto de tolterodina sobre la prolongación del intervalo QT en 48 voluntarios sanos, varones y mujeres de entre 18 y 55 años. Los sujetos recibieron 2 mg dos veces al día y 4 mg dos veces al día de tolterodina de liberación inmediata. Los resultados (corregidos según la fórmula de Fridericia) a una concentración máxima de tolterodina (1 hora) mostraron incrementos medios del intervalo QTc de 5,0 y 11,8 ms con la dosis de tolterodina de 2 mg dos veces al día y de 4 mg dos veces al día, respectivamente, y 19,3 ms para moxifloxacino (400 mg), que se utilizó como control interno activo. Un modelo farmacocinético/farmacodinámico estimó que el aumento del intervalo QTc en metabolizadores lentos (con déficit de CYP2D6) tratados con tolterodina 2 mg dos veces al día son comparables a los observados en metabolizadores rápidos que recibieron 4 mg dos veces al día. Con ambas dosis de tolterodina, ningún sujeto, independientemente de su perfil metabólico, excedió los 500 ms de QTcF absoluto ni un cambio de 60 milisegundos respecto a la situación basal, que se consideran umbrales de especial preocupación. La dosis de 4 mg dos veces al día corresponde a la exposición máxima ($C_{máx}$) tres veces superior a la obtenida con la dosis máxima terapéutica de cápsulas de tolterodina.

Población pediátrica

No se ha demostrado la eficacia en la población pediátrica. Se han realizado dos estudios fase III aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego en población pediátrica con cápsulas de tolterodina de liberación prolongada durante 12 semanas. Se estudiaron un total de 710 pacientes pediátricos (486 tratados con tolterodina y 224 con placebo) con edades entre 5-10 años con polaquiuria e incontinencia urinaria de urgencia. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los estudios con respecto al cambio desde la situación basal en el número total de episodios de incontinencia por semana. (Ver sección 4.8)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas específicas para esta formulación:

Las cápsulas de tolterodina de liberación prolongada proporcionan una absorción más lenta de tolterodina que los comprimidos de liberación inmediata. Como resultado, las concentraciones séricas máximas se observan a las cuatro horas (entre 2 y 6) después de la administración de las cápsulas. La semivida aparente de tolterodina en cápsulas es de aproximadamente 6 horas en general y cerca de 10 horas en los metabolizadores lentos (con déficit de CYP2D6). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en un periodo de 4 días después de la administración de las cápsulas.

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

Absorción: Tras su administración oral, tolterodina es metabolizada en primer lugar por la CYP2D6 en el hígado, dando así lugar a su derivado 5-hidroxiometilado, su principal metabolito y farmacológicamente equipotente.

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

Distribución: Tolterodina y su metabolito 5-hidroxiometil se unen principalmente a proteína orosomucoide. Las fracciones libres son 3,7% y 36%, respectivamente. El volumen de distribución de tolterodina es de 113 l.

Biotransformación: Tras su administración oral, tolterodina se metaboliza extensamente en el hígado. La ruta metabólica principal está mediada por la enzima polimórfica CYP2D6 y conduce a la formación del metabolito 5-hidroxiometil. El metabolismo posterior conduce a la formación de los metabolitos ácido 5-carboxílico y ácido 5-carboxílico N-desalquilado, que representan el 51% y el 29% de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente. Un subgrupo (alrededor del 7%) de la población carece de actividad CYP2D6. La vía metabólica identificada en estos individuos (metabolizadores lentos) es la desalquilación vía CYP3A4 a tolterodina N-desalquilada, que no contribuye al efecto clínico. El resto de la población se considera metabolizadores rápidos. El aclaramiento sistémico de tolterodina en los metabolizadores rápidos es de unos 30 l/h. En los metabolizadores lentos, la reducción del aclaramiento conduce a concentraciones de tolterodina significativamente mayores en suero (alrededor de 7 veces), y concentraciones despreciables del metabolito 5-hidroxiometil.

El metabolito 5-hidroxiometil es farmacológicamente activo y equipotente con tolterodina. Debido a las diferencias en las características de unión a proteínas de tolterodina y del metabolito 5-hidroxiometil, la exposición (AUC) de tolterodina libre en los metabolizadores lentos es similar a la exposición combinada de tolterodina libre y del metabolito 5-hidroxiometil 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 [14C]-tolterodina es de alrededor del 77% en la orina y del 17% en las heces. Menos del 1% de la dosis se recuperó como fármaco sin cambios, y alrededor del 4% como el metabolito 5-hidroxiometil. El metabolito carboxilado y el correspondiente metabolito desalquilado constituyen el 51% y el 29% de la recuperación en orina, respectivamente.

Linealidad: La farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: En los sujetos con cirrosis hepática se observa una exposición de alrededor de 2 veces mayor de tolterodina libre y del metabolito 5-hidroxiometil (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal: La exposición media de tolterodina libre y de su metabolito 5-hidroxiometil es el doble en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG por aclaramiento de inulina \leq 30 ml/min). Los niveles plasmáticos de otros metabolitos son significativamente mayores en estos pacientes (hasta 12 veces). Se

desconoce la relevancia clínica del incremento de la exposición de estos metabolitos. No hay datos sobre la insuficiencia renal de 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 dos veces mayor en niños de entre 5 y 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 los relacionados con el efecto farmacológico del medicamento.

Se han realizado estudios reproductivos en ratones y conejos.

En ratones, no se observó un efecto de tolterodina sobre la fertilidad o la función reproductiva. Tolterodina produjo muerte embrionaria y malformaciones a exposiciones plasmáticas ($C_{\text{máx}}$ o AUC) 20 ó 7 veces mayores que las observados en seres humanos tratados.

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Esferas de azúcar (que contienen sacarosa y almidón de maíz)

Hipromelosa 2910 (E464)

Etilcelulosa (E462)

Talco (E553b)

Cuerpo y tapa de la cápsula

Índigo carmín (E132)

Dióxido de titanio (E171)

Gelatina (E441)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)

Propilenglicol (E1520)

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio (E525)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de color beige con tapa de polipropileno (PP) de color beige en envases de 30, 100, 250 y 500 cápsulas de liberación prolongada (apertura a prueba de niños).

Blister de PVC/Al o blister precortado unidosis envasados en cajas de cartón en envases de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 60, 84, 90, 98 y 100 ó 28x1 cápsulas de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom 2-4, 5ª planta
08038 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Agosto 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2012