

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolterodina Pfizer 1 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene tolterodina tartrato 1 mg corrispondente a 0,68 mg di tolterodina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film sono compresse da 6 mm bianche, rotonde e biconvesse.

La compressa da 1 mg ha tacche di incisione sopra e sotto le lettere TO.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti con sindrome da vescica iperattiva.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Adulti (compresi i pazienti anziani):*

La dose raccomandata è di 2 mg due volte al giorno, tranne che in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o grave alterazione della funzionalità renale ( $GFR \leq 30$  ml/min) per i quali la dose raccomandata è di 1 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4). In caso di effetti indesiderati fastidiosi la dose può essere ridotta da 2 mg a 1 mg due volte al giorno.

L'effetto del trattamento deve essere rivalutato dopo 2-3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

*Popolazione pediatrica:*

Non è stata dimostrata l'efficacia di Tolterodina Pfizer nei bambini (vedere paragrafo 5.1). Pertanto Tolterodina Pfizer non è raccomandata nei bambini.

#### 4.3 Controindicazioni

Tolterodina è controindicata in pazienti con

- Ritenzione urinaria
- Glaucoma ad angolo stretto non controllato
- Miastenia grave
- Nota ipersensibilità alla tolterodina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Colite ulcerativa grave
- Megacolon tossico

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tolterodina deve essere usata con cautela in pazienti con

- Significativa ostruzione del collo vescicale con rischio di ritenzione urinaria

- Disturbi gastrointestinali ostruttivi, es. stenosi pilorica
- Compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Malattia epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Neuropatia a carico del sistema nervoso autonomo
- Ernia iatale
- Rischio di diminuita motilità gastrointestinale

E' stato osservato che la somministrazione di dosi giornaliere multiple da 4 mg (terapeutiche) e 8 mg (sovraterapeutiche) di tolterodina a rilascio immediato determina un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara e dipende dai fattori di rischio e dalla sensibilità del singolo paziente.

La tolterodina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio di prolungamento del QT compresi:

- Prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato
- Disturbi elettrolitici quali ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia
- Bradicardia
- Malattie cardiache importanti pre-esistenti (come cardiomiopatia, ischemia miocardica, aritmia, scompenso cardiaco)
- Somministrazione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT inclusi farmaci di Classe IA (p.es. chinidina, procainamide) e antiaritmici di Classe III (p.es. amiodarone, sotalolo)

Ciò si applica particolarmente in caso di assunzione di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Come per tutti i trattamenti per sintomi di urgenza urinaria o incontinenza da urgenza, prima del trattamento, devono essere considerate possibili cause organiche per l'urgenza e la frequenza.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione del CYP2D6, il trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 quali gli antibiotici macrolidi (p.es. eritromicina e claritromicina), agenti antimicotici (es. chetoconazolo e itraconazolo) e inibitori delle proteasi non è raccomandato a causa di aumenti delle concentrazioni sieriche della tolterodina, con (conseguente) rischio di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con altri farmaci che possiedono proprietà antimuscariniche, può determinare effetto terapeutico e reazioni avverse più pronunciati. Al contrario, l'effetto terapeutico della tolterodina può essere ridotto a seguito del trattamento concomitante con agonisti del recettore muscarinico colinergico.

L'effetto di farmaci procinetici come metoclopramide e cisapride può essere diminuito dalla tolterodina.

Il trattamento concomitante con fluoxetina (un potente inibitore del CYP2D6), non determina un'interazione clinicamente significativa, poiché la tolterodina e il suo metabolita CYP2D6-dipendente, 5-idrossimetil tolterodina, sono equivalenti.

Studi di interazione del farmaco non hanno evidenziato interazioni con warfarin o contraccettivi orali combinati (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Uno studio clinico ha indicato che la tolterodina non è un inibitore metabolico di CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2. Pertanto non è prevedibile un aumento dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati attraverso questi isoenzimi, quando somministrati in combinazione con la tolterodina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di tolterodina in donne in stato di gravidanza.

Studi condotti negli animali hanno dimostrato effetti di tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto.

Pertanto, Tolterodina Pfizer non è raccomandata durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione della tolterodina nel latte materno. L'uso di tolterodina deve essere evitato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Studi sull'animale non hanno dimostrato un effetto di tolterodina sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Non esistono dati sull'uomo.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché questo farmaco può causare disturbi di accomodazione e influenzare il tempo di reazione, la capacità di guidare e di usare macchinari può essere modificata negativamente.

### 4.8 Effetti indesiderati

In considerazione del suo effetto farmacologico, la tolterodina può causare effetti antimuscarinici da lievi a moderati, come secchezza delle fauci, dispepsia e occhi asciutti.

La tabella che segue riporta i dati ottenuti con tolterodina negli studi clinici e quelli provenienti dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa riportata più comunemente è stata la secchezza delle fauci, che si è verificata nel 35% dei pazienti trattati con tolterodina e nel 10% dei pazienti trattati con placebo. La cefalea è stata anche riportata molto comunemente, e si è verificata nel 10,1% dei pazienti trattati con tolterodina e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo.

	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	<b>Non nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Bronchite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità non altrimenti specificata	Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici			Nervosismo	Confusione, allucinazioni, disorientamento
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, sonnolenza, parestesia	Compromissione della memoria	
Patologie dell'occhio		Occhi asciutti, visione anormale inclusa accomodazione anormale		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		

Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia, insufficienza cardiaca, aritmia	
Patologie vascolari				Arrossamento della cute
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia, stipsi, dolore addominale, flatulenza, vomito, diarrea	Reflusso gastroesofageo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Cute secca		Angioedema
Patologie renali e urinarie		Disuria, ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, dolore toracico, edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento ponderale		

Dopo l'inizio della terapia con tolterodina in pazienti che assumevano inibitori della colinesterasi per il trattamento della demenza, sono stati segnalati casi di peggioramento dei sintomi della demenza (es. confusione, disorientamento, illusione).

#### Popolazione pediatrica

In due studi pediatrici di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati condotti su 710 pazienti pediatrici per 12 settimane, la percentuale di pazienti con infezione del tratto urinario, diarrea e comportamento anomalo è stata più alta nei pazienti trattati con tolterodina rispetto a quelli trattati con placebo (infezione del tratto urinario: tolterodina 6,8%, placebo 3,6%; diarrea: tolterodina 3,3%, placebo 0,9%; comportamento anomalo: tolterodina 1,6%, placebo 0,4%) (vedere paragrafo 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

#### Sintomi

La dose più elevata di tolterodina L-tartrato somministrata come dose singola a volontari sani, nella formulazione a rilascio immediato, è di 12,8 mg. Gli effetti avversi più gravi osservati, sono stati disturbi dell'accomodazione e difficoltà di minzione.

Un aumento dell'intervallo QT è stato osservato con una singola dose giornaliera di 8 mg di tolterodina a rilascio immediato (due volte la dose giornaliera raccomandata per la formulazione a rilascio immediato ed equivalente a tre volte l'esposizione massima per la formulazione a rilascio prolungato) somministrata nell'arco di 4 giorni.

#### Trattamento

In caso di sovradosaggio da tolterodina, praticare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo.

Trattare i sintomi come segue:

- Gravi effetti anticolinergici centrali (es. allucinazioni, grave eccitazione): somministrare fisostigmina
- Convulsioni o eccitazione pronunciata: somministrare benzodiazepine

- Insufficienza respiratoria: praticare la respirazione artificiale
- Tachicardia: somministrare  $\beta$ -bloccanti
- Ritenzione urinaria: utilizzare il catetere
- Midriasi: somministrare gocce oculari di pilocarpina e/o tenere il paziente al buio
- Devono essere adottate le misure standard di supporto per la gestione del prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antispastici urinari  
Codice ATC: G04B D07

#### Meccanismo d'azione

La tolterodina è uno specifico antagonista competitivo dei recettori muscarinici che in vivo dimostra selettività per la vescica urinaria rispetto alle ghiandole salivari. Uno dei metaboliti della tolterodina (5-idrossimetile derivato) mostra un profilo farmacologico simile a quello del composto progenitore. Nei metabolizzatori veloci questo metabolita contribuisce significativamente all'effetto terapeutico della tolterodina (vedere paragrafo 5.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento possono essere attesi entro 4 settimane.

*Effetti del trattamento con Tolterodina Pfizer 2 mg, due volte al giorno, rispettivamente dopo 4 e 12 settimane, in confronto a placebo (dati cumulativi). Variazioni assolute e percentuali rispetto al basale.*

Variabile	Studi a 4 settimane			Studi a 12 settimane		
	Tolterodina Pfizer 2 mg 2 volte al giorno	Placebo	Significatività statistica vs. placebo	Tolterodina Pfizer 2 mg 2 volte al giorno	Placebo	Significatività statistica vs. placebo
Numero di minzioni nelle 24 ore	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Numero di episodi di incontinenza nelle 24 ore	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Volume medio per minzione (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Numero di pazienti con assenza di o con minimi problemi alla vescica dopo il trattamento (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.=non significativo; \*= $p \leq 0,05$ ; \*\*= $p \leq 0,01$ ; \*\*\*= $p \leq 0,001$

Gli effetti della tolterodina sono stati valutati in pazienti, sottoposti ad esame per la valutazione urodinamica di base che, a seguito del risultato dei test urodinamici, sono stati collocati nel gruppo urodinamico positivo (urgenza motoria) o urodinamico negativo (urgenza sensitiva). Nell'ambito di ciascun gruppo, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere sia la tolterodina che il placebo. Lo

studio non ha prodotto prove convincenti che la tolterodina abbia effetti rispetto al placebo in pazienti con urgenza sensitiva.

Gli effetti clinici della tolterodina sull'intervallo QT si basano sugli ECG ottenuti da oltre 600 pazienti trattati, inclusi pazienti anziani e pazienti con pre-esistente malattia cardiovascolare. Le alterazioni dell'intervallo QT non hanno presentato differenze significative tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con farmaco attivo.

L'effetto della tolterodina sul prolungamento del QT è stato analizzato ulteriormente su 48 volontari sani (maschi e femmine) di età 18-55 anni. Ai soggetti sono stati somministrati 2 mg due volte al giorno e 4 mg due volte al giorno di tolterodina nella formulazione a rilascio immediato. I risultati (corretti secondo la formula di Fridericia) alla concentrazione massima di tolterodina (1 ora) hanno evidenziato un incremento medio dell'intervallo QTc di 5,0 e 11,8 msec per le dosi di tolterodina rispettivamente da 2 mg due volte al giorno e 4 mg due volte al giorno, e di 19,3 msec per la moxifloxacina (400 mg) utilizzata quale farmaco di controllo. Un modello di farmacocinetica/farmacodinamica ha evidenziato che l'intervallo QTc aumenta nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6) trattati con tolterodina 2 mg due volte al giorno in modo sovrapponibile a quanto osservato nei metabolizzatori veloci trattati con 4 mg due volte al giorno. Ad entrambe le dosi di tolterodina, nessun soggetto, indipendentemente dal profilo metabolico, ha superato i 500 msec del valore assoluto di QTcF o ha evidenziato variazioni rispetto al basale di 60 msec che sono considerate valori soglia particolarmente significativi. La dose di 4 mg due volte al giorno corrisponde ad una esposizione massima ( $C_{max}$ ) pari a tre volte quella ottenuta con la dose terapeutica più alta delle capsule di Tolterodina Pfizer a rilascio esteso.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia nella popolazione pediatrica non è stata dimostrata. Sono stati condotti due studi di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati della durata di 12 settimane con le capsule di tolterodina a rilascio prolungato. Sono stati studiati 710 pazienti pediatrici (486 trattati con tolterodina e 224 trattati con placebo) di età compresa tra 5 e 10 anni con aumentata frequenza urinaria e urgenza urinaria. In entrambi gli studi, non si è osservata alcuna variazione significativa rispetto al basale tra i due gruppi, per quanto riguarda il numero totale di episodi di incontinenza/settimana (vedere paragrafo 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Caratteristiche farmacocinetiche specifiche per questa formulazione:* La tolterodina è rapidamente assorbita. Sia la tolterodina che il 5-idrossimetil-metabolita raggiungono le massime concentrazioni sieriche 1-3 ore dopo la somministrazione.

L'emivita della tolterodina assunta sotto forma di compresse è di 2-3 ore nei metabolizzatori veloci e di circa 10 ore nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6). Dopo la somministrazione delle compresse, le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte entro 2 giorni.

Nei metabolizzatori veloci, il cibo non influenza l'esposizione alla tolterodina non-legata e al metabolita attivo 5-idrossimetile, nonostante i livelli della tolterodina aumentino quando assunta con il cibo. Analogamente non si prevedono modificazioni clinicamente significative nei metabolizzatori lenti.

*Assorbimento:* Dopo somministrazione orale, tolterodina è soggetta ad un metabolismo di primo passaggio a livello epatico catalizzato dal CYP2D6, che porta alla formazione del 5-idrossimetil-derivato, un metabolita maggiore farmacologicamente equipotente.

La biodisponibilità assoluta della tolterodina è del 17% nei metabolizzatori veloci, la maggior parte dei pazienti, e del 65% nei metabolizzatori lenti (deficit di CYP2D6).

*Distribuzione:* La tolterodina e il 5-idrossimetil-metabolita si legano principalmente all'orosomucoide.

Le frazioni non legate sono rispettivamente il 3,7% e il 36%. Il volume di distribuzione della tolterodina è di 113 litri.

*Eliminazione:* A seguito di somministrazione orale, la tolterodina è ampiamente metabolizzata a livello del fegato. La via metabolica primaria è mediata dall'enzima polimorfico CYP2D6 e porta alla formazione del 5-idrossimetil-metabolita. Ulteriori metabolizzazioni portano alla formazione dei metaboliti acido 5-carbossilico e acido 5-carbossilico-N-dealchilato, che costituiscono rispettivamente il 51% e il 29% dei metaboliti ritrovati nelle urine. Una quota (circa il 7%) della popolazione è deficitaria dell'attività CYP2D6. Il profilo di metabolizzazione identificato per tali pazienti (con scarsa capacità di metabolizzazione) è la dealchilazione attraverso gli enzimi CYP3A4 alla N-tolterodina dealchilata, che non determina effetti clinici. La rimanente parte della popolazione è costituita da metabolizzatori veloci. Nei metabolizzatori veloci la clearance sistemica sierica della tolterodina è di circa 30 l/ora. Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione la ridotta clearance determina concentrazioni sieriche significativamente aumentate di tolterodina (circa 7 volte) e vengono riscontrate concentrazioni non determinabili del 5-idrossimetil-metabolita.

Il metabolita 5-idrossimetile è farmacologicamente attivo ed equipotente rispetto alla tolterodina. A causa delle differenze nelle caratteristiche del legame proteico della tolterodina e del 5-idrossimetil-metabolita, l'esposizione (AUC) della tolterodina libera nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione è simile a quella combinata di tolterodina libera e 5-idrossimetil-derivato nei pazienti con attività CYP2D6, quando somministrata allo stesso dosaggio. La sicurezza, la tollerabilità e la risposta clinica sono simili, a prescindere dal fenotipo.

L'escrezione di radioattività dopo somministrazione di [<sup>14</sup>C]-tolterodina è circa il 77% nell'urina e il 17% nelle feci. Meno dell'1% della dose è escreto come farmaco invariato e circa il 4% come metabolita 5-idrossimetile. Il metabolita carbossilato e il corrispondente metabolita dealchilato rappresentano rispettivamente circa il 51% e il 29% del recupero urinario.

#### Linearità/Non linearità:

Nell'intervallo del dosaggio terapeutico, la farmacocinetica è lineare.

#### *Particolari gruppi di pazienti:*

Alterazione della funzionalità epatica: nei soggetti affetti da cirrosi epatica viene riscontrata un'esposizione di circa 2 volte superiore di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzionalità renale: l'esposizione media di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile è raddoppiata nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale [clearance dell'inulina GFR  $\leq$  30 ml/min]. In tali pazienti i livelli plasmatici degli altri metaboliti erano notevolmente aumentati (sino a 12 volte). Non è nota la rilevanza clinica dell'aumento dell'esposizione di tali metaboliti. Non sono disponibili dati in caso di alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

L'esposizione della sostanza attiva per dose/mg è simile negli adulti e negli adolescenti. L'esposizione media della sostanza attiva per dose/mg è circa due volte superiore nei bambini tra 5 e 10 anni rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicologia, mutagenesi, carcinogenesi e di sicurezza farmacologica non sono stati osservati effetti clinicamente significativi, tranne quelli correlati con gli effetti farmacologici del farmaco.

Studi sulla riproduzione sono stati condotti sui topi e conigli.

Nei topi non vi sono stati effetti della tolterodina sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva.

La tolterodina ha determinato mortalità embrionale e malformazioni fetali a seguito di esposizione plasmatica ( $C_{max}$  o AUC) 20 o 7 volte più elevata rispetto a quelle osservate negli uomini trattati.

Nei conigli non sono stati osservati effetti sulle malformazioni, ma gli studi sono stati condotti a valori di esposizione plasmatica ( $C_{max}$  o AUC) 20 o 3 volte più elevati rispetto a quelli attesi negli uomini trattati.

La tolterodina, così come i suoi metaboliti attivi nell'uomo, prolunga la durata del potenziale di azione (90% della ripolarizzazione) nelle fibre canine di Purkinje (14-75 volte i livelli terapeutici) e blocca il flusso di K<sup>+</sup> nei canali hERG (cloned human ether-a-go-go-related gene) (0,5-26,1 volte i livelli terapeutici). Negli studi condotti nei cani a seguito di somministrazione di tolterodina e dei suoi metaboliti attivi nell'uomo (dosi da 3,1 a 61,0 volte superiori ai livelli terapeutici), è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT. Non è nota la rilevanza clinica di tale effetto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ***Nucleo della compressa:***

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Sodio amido glicolato (tipo B)  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### ***Film di rivestimento:***

Ipromellosa  
Cellulosa microcristallina  
Acido stearico  
Titanio diossido E171

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/PVDC e foglio d'alluminio con un rivestimento termosaldante di PVDC o in flaconi di HDPE con tappi di LDPE.

Confezioni: Tolterodina Pfizer compresse è disponibile in blister di 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 280 e 560 compresse e in flaconi da 60 e 500 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina



Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 040735019 - "1 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735021 - "1 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735033 - "1 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735045 - "1 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735058 - "1 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735060 - "1 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735072 - "1 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735084 - "1 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735096 - "1 mg compresse rivestite con film" 560 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735490 - "1 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735108 - "1 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE

AIC n. 040735110 - "1 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01/05/2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolterodina Pfizer 2 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Tolterodina Pfizer 4 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene: tolterodina tartrato 2 mg o 4 mg corrispondenti rispettivamente a 1,37 mg e 2,74 mg di tolterodina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula a rilascio prolungato da 2 mg contiene un massimo di 61,5 mg di saccarosio.

Ogni capsula a rilascio prolungato da 4 mg contiene un massimo di 123 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato.

La capsula a rilascio prolungato da 2 mg è una capsula blu-verde di dimensione 4 con impressioni in bianco (simbolo e 2).

La capsula a rilascio prolungato da 4 mg è una capsula blu di dimensione 3 con impressioni in bianco (simbolo e 4).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti con sindrome da vescica iperattiva.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Adulti (compresi i pazienti anziani):*

La dose raccomandata è di 4 mg una volta al giorno, tranne che in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o grave alterazione della funzionalità renale ( $GFR \leq 30$  ml/min) per i quali la dose raccomandata è di 2 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). In caso di effetti indesiderati fastidiosi la dose può essere ridotta da 4 mg a 2 mg una volta al giorno.

Le capsule a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo e devono essere inghiottite intere.

L'effetto del trattamento deve essere rivalutato dopo 2-3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

*Popolazione pediatrica:*

Non è stata dimostrata l'efficacia di Tolterodina Pfizer nei bambini (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, Tolterodina Pfizer non è raccomandata nei bambini.

### 4.3 Controindicazioni

La tolterodina è controindicata in pazienti con:

- Ritenzione urinaria
- Glaucoma ad angolo stretto non controllato
- Miastenia grave
- Nota ipersensibilità alla tolterodina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Colite ulcerativa grave
- Megacolon tossico

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La tolterodina deve essere usata con cautela in pazienti con:

- Significativa ostruzione del collo vescicale con rischio di ritenzione urinaria
- Disturbi gastrointestinali ostruttivi, es. stenosi pilorica
- Compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Malattia epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Neuropatia a carico del sistema nervoso autonomo
- Ernia iatale
- Rischio di diminuita motilità gastrointestinale

E' stato osservato che la somministrazione di dosi giornaliere multiple da 4 mg (terapeutiche) e 8 mg (sovraterapeutiche) di tolterodina a rilascio immediato determina un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara e dipende dai fattori di rischio e dalla sensibilità del singolo paziente. La tolterodina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio di prolungamento del QT compresi:

- Prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato
- Disturbi elettrolitici quali ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia
- Bradicardia
- Malattie cardiache importanti pre-esistenti (come cardiomiopatia, ischemia miocardica, aritmia, scompenso cardiaco)
- Somministrazione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT inclusi farmaci di Classe IA (es. chinidina, procainamide) e antiaritmici di Classe III (es. amiodarone, sotalolo).

Ciò si applica particolarmente in caso di assunzione di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Come per tutti i trattamenti per sintomi di urgenza urinaria o incontinenza da urgenza, prima del trattamento, devono essere considerate possibili cause organiche per l'urgenza e la frequenza.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione del CYP2D6, il trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 quali gli antibiotici macrolidi (es. eritromicina e claritromicina), agenti antimicotici (es. chetoconazolo e itraconazolo) e inibitori delle proteasi non è raccomandato a causa di aumenti delle concentrazioni sieriche della tolterodina con (conseguente) rischio di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con altri farmaci che possiedono proprietà antimuscariniche può determinare effetto terapeutico e reazioni avverse più pronunciati. Al contrario, l'effetto terapeutico della tolterodina può essere ridotto a seguito del trattamento concomitante con agonisti del recettore muscarinico colinergico.

L'effetto di farmaci procinetici come metoclopramide e cisapride può essere diminuito dalla tolterodina.

Il trattamento concomitante con fluoxetina (un potente inibitore del CYP2D6), non determina un'interazione clinicamente significativa poiché la tolterodina e il suo metabolita CYP2D6-dipendente, 5-idrossimetil tolterodina, sono equivalenti.

Studi di interazione del farmaco non hanno evidenziato interazioni con warfarin o contraccettivi orali combinati (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Uno studio clinico ha indicato che la tolterodina non è un inibitore metabolico di CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2. Pertanto non è prevedibile un aumento dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati attraverso questi isoenzimi, quando somministrati in combinazione con la tolterodina.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di tolterodina in donne in stato di gravidanza.

Studi condotti sugli animali hanno dimostrato effetti di tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto.

Pertanto, Tolterodina Pfizer non è raccomandata durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione della tolterodina nel latte materno. L'uso di tolterodina deve essere evitato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Studi sull'animale non hanno dimostrato un effetto di tolterodina sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non esistono dati sull'uomo.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché questo farmaco può causare disturbi di accomodazione e influenzare il tempo di reazione, la capacità di guidare e di usare macchinari può essere modificata negativamente.

#### 4.8 Effetti indesiderati

In considerazione del suo effetto farmacologico, la tolterodina può causare effetti antimuscarinici da lievi a moderati, come secchezza delle fauci, dispepsia e occhi asciutti.

La tabella che segue riporta i dati ottenuti con Tolterodina Pfizer negli studi clinici e quelli provenienti dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa riportata più comunemente è stata la secchezza delle fauci, che si è verificata nel 23,4% dei pazienti trattati con Tolterodina Pfizer e nel 7,7% dei pazienti trattati con placebo.

	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni		Sinusite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità non altrimenti specificata	Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici			Nervosismo	Confusione,

				allucinazioni, disorientamento
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, sonnolenza, cefalea	Parestesia, compromissione della memoria	
Patologie dell'occhio		Occhi asciutti, visione anormale (inclusa accomodazione anormale)		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazioni, insufficienza cardiaca, aritmia	Tachicardia
Patologie vascolari				Arrossamento della cute
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia, stipsi, dolore addominale, flatulenza, diarrea		Reflusso gastroesofageo, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Angioedema, cute secca
Patologie renali e urinarie		Disuria	Ritenzione urinaria	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, edema periferico	Dolore toracico	

Dopo l'inizio della terapia con tolterodina in pazienti che assumevano inibitori della colinesterasi per il trattamento della demenza, sono stati segnalati casi di peggioramento dei sintomi della demenza (es. confusione, disorientamento, illusione).

#### Popolazione pediatrica

In due studi pediatrici di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati condotti su 710 pazienti pediatrici per 12 settimane, la percentuale di pazienti con infezione del tratto urinario, diarrea e comportamento anomalo è stata più alta nei pazienti trattati con tolterodina rispetto a quelli trattati con placebo (infezione del tratto urinario: tolterodina 6,8%, placebo 3,6%; diarrea: tolterodina 3,3%, placebo 0,9%; comportamento anomalo: tolterodina 1,6%, placebo 0,4%) (vedere paragrafo 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

## Sintomi

La dose più elevata di tolterodina L-tartrato somministrata come dose singola a volontari sani, nella formulazione a rilascio immediato, è di 12,8 mg. Gli effetti avversi più gravi osservati sono stati disturbi dell'accomodazione e difficoltà di minzione.

Un aumento dell'intervallo QT è stato osservato con una singola dose giornaliera di 8 mg di tolterodina a rilascio immediato (due volte la dose giornaliera raccomandata per la formulazione a rilascio immediato ed equivalente a tre volte l'esposizione massima per la formulazione a rilascio prolungato) somministrata nell'arco di 4 giorni.

## Trattamento

In caso di sovradosaggio da tolterodina, praticare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo.

Trattare i sintomi come segue:

- Gravi effetti anticolinergici centrali (es. allucinazioni, grave eccitazione): somministrare fisostigmina
- Convulsioni o eccitazione pronunciata: somministrare benzodiazepine
- Insufficienza respiratoria: praticare la respirazione artificiale
- Tachicardia: somministrare  $\beta$ -bloccanti
- Ritenzione urinaria: utilizzare il catetere
- Midriasi: somministrare gocce oculari di pilocarpina e/o tenere il paziente al buio
- Devono essere adottate le misure standard di supporto per la gestione del prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica: Antispastici urinari.*

Codice ATC: G04B D07

#### Meccanismo d'azione

La tolterodina è uno specifico antagonista competitivo dei recettori muscarinici che in vivo dimostra selettività per la vescica urinaria rispetto alle ghiandole salivari. Uno dei metaboliti della tolterodina (5-idrossimetile derivato) mostra un profilo farmacologico simile a quello del composto progenitore. Nei metabolizzatori veloci questo metabolita contribuisce significativamente all'effetto terapeutico della tolterodina (vedere paragrafo 5.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento possono essere attesi entro 4 settimane.

Nel programma di Fase III, l'endpoint primario è stato la riduzione del numero di episodi di incontinenza per settimana e gli endpoints secondari sono stati la riduzione del numero di minzioni nelle 24 ore e l'aumento del volume medio di urina per minzione. Tali parametri sono riportati nella tabella che segue.

Effetti del trattamento con Tolterodina Pfizer 4 mg, una volta al giorno, dopo 12 settimane, in confronto a placebo. Variazioni assolute e percentuali rispetto al basale. Differenza del trattamento Tolterodina Pfizer vs. placebo: variazione media stimata secondo il metodo dei Minimi Quadrati e intervallo di confidenza al 95%.

	<b>Tolterodina Pfizer SR 4 mg una volta al giorno (n=507)</b>	<b>Placebo (n=508)</b>	<b>Differenza trattamento vs. placebo: variazione media e 95% CI</b>	<b>Significatività statistica vs. placebo (p-value)</b>
Numero di	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	< 0,001

episodi di incontinenza per settimana				
Numero di minzioni nelle 24 ore	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Volume medio per minzione (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	< 0,001

(\*) Intervallo di confidenza al 97,5% secondo Bonferroni

Dopo 12 settimane di trattamento il 23,8% (121/507) nel gruppo trattato con Tolterodina Pfizer e il 15,7% (80/508) nel gruppo trattato con placebo hanno riferito che soggettivamente non avevano alcun problema o avevano problemi minimi alla vescica.

Gli effetti della tolterodina sono stati valutati in pazienti, sottoposti ad esame per la valutazione urodinamica di base che, a seguito del risultato dei test urodinamici, sono stati collocati nel gruppo urodinamico positivo (urgenza motoria) o urodinamico negativo (urgenza sensitiva). Nell'ambito di ciascun gruppo, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere sia la tolterodina che il placebo. Lo studio non ha prodotto prove convincenti che la tolterodina abbia effetti rispetto al placebo in pazienti con urgenza sensitiva.

Gli effetti clinici della tolterodina sull'intervallo QT si basano sugli ECG ottenuti da oltre 600 pazienti trattati, inclusi pazienti anziani e pazienti con pre-esistente malattia cardiovascolare. Le alterazioni dell'intervallo QT non hanno presentato differenze significative tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con farmaco attivo.

L'effetto della tolterodina sul prolungamento del QT è stato analizzato ulteriormente su 48 volontari sani (maschi e femmine) di età 18-55 anni. Ai soggetti sono stati somministrati 2 mg due volte al giorno e 4 mg due volte al giorno di tolterodina nella formulazione a rilascio immediato. I risultati (corretti secondo la formula di Fridericia) alla concentrazione massima di tolterodina (1 ora) hanno evidenziato un incremento medio dell'intervallo QTc di 5,0 e 11,8 msec per le dosi di tolterodina rispettivamente da 2 mg due volte al giorno e 4 mg due volte al giorno, e di 19,3 msec per la moxifloxacina (400 mg) utilizzata quale farmaco di controllo. Un modello di farmacocinetica/farmacodinamica ha evidenziato che l'intervallo QTc aumenta nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6) trattati con tolterodina 2 mg due volte al giorno in modo sovrapponibile a quanto osservato nei metabolizzatori veloci trattati con 4 mg due volte al giorno. Ad entrambe le dosi di tolterodina, nessun soggetto, indipendentemente dal profilo metabolico, ha superato i 500 msec del valore assoluto di QTcF o ha evidenziato variazioni rispetto al basale di 60 msec che sono considerate valori soglia particolarmente significativi. La dose di 4 mg due volte al giorno corrisponde ad una esposizione massima ( $C_{max}$ ) pari a tre volte quella ottenuta con la dose terapeutica più alta delle capsule di Tolterodina Pfizer.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia nella popolazione pediatrica non è stata dimostrata. Sono stati condotti due studi di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati della durata di 12 settimane con le capsule di tolterodina a rilascio prolungato. Sono stati studiati 710 pazienti pediatrici (486 trattati con tolterodina e 224 trattati con placebo) di età compresa tra 5 e 10 anni con aumentata frequenza urinaria e urgenza urinaria. In entrambi gli studi, non si è osservata alcuna variazione significativa rispetto al basale tra i due gruppi, per quanto riguarda il numero totale di episodi di incontinenza/settimana (vedere paragrafo 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Caratteristiche farmacocinetiche specifiche per questa formulazione:* le capsule a rilascio prolungato di tolterodina danno luogo a un assorbimento di tolterodina più lento rispetto a quello delle

comprese a rilascio immediato. Come risultato, le massime concentrazioni sieriche vengono osservate 4 (2-6) ore dopo la somministrazione delle capsule. L'emivita apparente della tolterodina somministrata sotto forma di capsule è di circa 6 ore nei metabolizzatori veloci e di circa 10 ore nei metabolizzatori lenti (con deficit di CYP2D6). Dopo la somministrazione delle capsule, le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte entro 4 giorni. Non c'è alcun effetto del cibo sulla biodisponibilità delle capsule.

*Assorbimento:* Dopo somministrazione orale, tolterodina è soggetta ad un metabolismo di primo passaggio a livello epatico catalizzato dal CYP2D6, che porta alla formazione del 5-idrossimetil-derivato, un metabolita maggiore farmacologicamente equipotente.

La biodisponibilità assoluta della tolterodina è del 17% nei metabolizzatori veloci, la maggior parte dei pazienti, e del 65% nei metabolizzatori lenti (deficit di CYP2D6).

*Distribuzione:* La tolterodina e il 5-idrossimetil-metabolita si legano principalmente all'orosomucoide.

Le frazioni non legate sono rispettivamente il 3,7% e il 36%. Il volume di distribuzione della tolterodina è di 113 litri.

*Eliminazione:* A seguito di somministrazione orale, la tolterodina è ampiamente metabolizzata a livello del fegato. La via metabolica primaria è mediata dall'enzima polimorfico CYP2D6 e porta alla formazione del 5-idrossimetil-metabolita. Ulteriori metabolizzazioni portano alla formazione dei metaboliti acido 5-carbossilico e acido 5-carbossilico-N-dealchilato, che costituiscono rispettivamente il 51% e il 29% dei metaboliti ritrovati nelle urine. Una quota (circa il 7%) della popolazione è deficitaria dell'attività CYP2D6. Il profilo di metabolizzazione identificato per tali pazienti (con scarsa capacità di metabolizzazione) è la dealchilazione attraverso gli enzimi CYP3A4 alla N-tolterodina dealchilata, che non determina effetti clinici. La rimanente parte della popolazione è costituita da metabolizzatori veloci. Nei metabolizzatori veloci la clearance sistemica sierica della tolterodina è di circa 30 l/ora. Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione la ridotta clearance determina concentrazioni sieriche significativamente aumentate di tolterodina (circa 7 volte) e vengono riscontrate concentrazioni non determinabili del 5-idrossimetil-metabolita.

Il metabolita 5-idrossimetile è farmacologicamente attivo ed equipotente rispetto alla tolterodina.

A causa delle differenze nelle caratteristiche del legame proteico della tolterodina e del 5-idrossimetil-metabolita, l'esposizione (AUC) della tolterodina libera nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione è simile a quella combinata di tolterodina libera e 5-idrossimetile derivato nei pazienti con attività CYP2D6, quando somministrata allo stesso dosaggio. La sicurezza, la tollerabilità e la risposta clinica sono simili, a prescindere dal fenotipo.

L'escrezione di radioattività dopo somministrazione di [<sup>14</sup>C]-tolterodina è circa il 77% nell'urina e il 17% nelle feci. Meno dell'1% della dose è escreto come farmaco invariato e circa il 4% come metabolita 5-idrossimetile. Il metabolita carbossilato e il corrispondente metabolita dealchilato rappresentano rispettivamente circa il 51% e il 29% del recupero urinario.

#### Linearità/Non linearità:

Nell'intervallo del dosaggio terapeutico, la farmacocinetica è lineare.

#### *Particolari gruppi di pazienti:*

Alterazione della funzionalità epatica: nei soggetti affetti da cirrosi epatica viene riscontrata un'esposizione di circa 2 volte superiore di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzionalità renale: l'esposizione media di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile è raddoppiata nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale [clearance dell'inulina GFR ≤ 30 ml/min]. In tali pazienti i livelli plasmatici degli altri metaboliti erano notevolmente aumentati (sino a 12 volte). Non è nota la rilevanza clinica dell'aumento dell'esposizione di tali metaboliti. Non sono disponibili dati in caso di alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).



Popolazione pediatrica

L'esposizione della sostanza attiva per dose/mg è simile negli adulti e negli adolescenti. L'esposizione media della sostanza attiva per dose/mg è circa due volte superiore nei bambini tra 5 e 10 anni rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicologia, mutagenesi, carcinogenesi e di sicurezza farmacologica non sono stati osservati effetti clinicamente significativi, tranne quelli correlati con gli effetti farmacologici del farmaco.

Studi sulla riproduzione sono stati condotti sui topi e conigli.

Nei topi non vi sono stati effetti della tolterodina sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva.

La tolterodina ha determinato mortalità embrionale e malformazioni fetali a seguito di esposizione plasmatica ( $C_{max}$  o AUC) 20 o 7 volte più elevata rispetto a quelle osservate negli uomini trattati.

Nei conigli non sono stati osservati effetti sulle malformazioni, ma gli studi sono stati condotti a valori di esposizione plasmatica ( $C_{max}$  o AUC) 20 o 3 volte più elevati rispetto a quelli attesi negli uomini trattati.

La tolterodina, così come i suoi metaboliti attivi nell'uomo, prolunga la durata del potenziale di azione (90% della ripolarizzazione) nelle fibre canine di Purkinje (14-75 volte i livelli terapeutici) e blocca il flusso di  $K^+$  nei canali hERG (cloned human ether-a-go-go-related gene) (0,5-26,1 volte i livelli terapeutici). Negli studi condotti nei cani a seguito di somministrazione di tolterodina e dei suoi metaboliti attivi nell'uomo (dosi da 3,1 a 61,0 volte superiori ai livelli terapeutici), è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT. Non è nota la rilevanza clinica di tale effetto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Contenuto della capsula a rilascio prolungato:*

Sfere di zucchero

Saccarosio

Amido di mais

Ipromellosa

Etilcellulosa

Trigliceridi a catena media

Acido oleico

*Contenuto dell'involucro della capsula a rilascio prolungato:*

Gelatina

*Inchiostro per impressione:*

Lacca (Shellac)

Titanio diossido (E171)

Glicole propilenico

Simeticone

*Coloranti nella capsula a rilascio prolungato da 2 mg (blu-verde):*

Indigo carmine (E132)

Ferro ossido giallo (E172)

Titanio diossido (E171)

*Coloranti nella capsula a rilascio prolungato da 4 mg (blu):*

Indigo carmine (E132)

Titanio diossido (E171)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Flacone: conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Blister: conservare il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule a rilascio prolungato di Tolterodina Pfizer sono confezionate in blister di PVC/PVDC e foglio d'alluminio con un rivestimento termosaldante di PVDC o in flaconi di HDPE con tappi di LDPE.

### *Confezioni:*

Le capsule a rilascio prolungato di Tolterodina Pfizer da 2 e 4 mg sono disponibili in confezioni in blister da 7, 14, 28, 49, 84, 98, 280 capsule e in flaconi da 30, 100 e 200 capsule. Le confezioni ospedaliere sono disponibili in blister da 80, 160 e 320 capsule.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina  
Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040735235 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 7 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735247 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 14 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735250 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735262 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 49 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735274 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 84 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735286 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 98 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735298 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 280 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735300 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 80 capsule in blister PVC/PVDC/AL/PVDC confezione ospedaliera

AIC n. 040735312 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 160 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC confezione ospedaliera  
AIC n. 040735324 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 320 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC confezione ospedaliera  
AIC n. 040735336 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 30 capsule in blister HDPE  
AIC n. 040735348 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 100 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040735351 - "2 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 200 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040735363 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 7 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC  
AIC n. 040735375 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 14 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC  
AIC n. 040735387 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 28 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC  
AIC n. 040735399 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 49 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC  
AIC n. 040735401 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 84 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC  
AIC n. 040735413 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 98 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC  
AIC n. 040735425 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 280 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC  
AIC n. 040735437 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 80 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC confezione ospedaliera  
AIC n. 040735449 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 160 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC confezione ospedaliera  
AIC n. 040735452 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 320 capsule in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC confezione ospedaliera  
AIC n. 040735464 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 30 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040735476 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 100 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040735488 - "4 mg capsule rigide a rilascio prolungato " 200 capsule in flacone HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01/05/2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tolterodina Pfizer 2 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene tolterodina tartrato 2 mg corrispondente a 1,37 mg di tolterodina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film sono compresse da 6 mm bianche, rotonde e biconvesse. La compressa da 2 mg ha tacche di incisione sopra e sotto le lettere DT.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti con sindrome da vescica iperattiva.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Adulti (compresi i pazienti anziani):*

La dose raccomandata è di 2 mg due volte al giorno, tranne che in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica o grave alterazione della funzionalità renale ( $GFR \leq 30$  ml/min) per i quali la dose raccomandata è di 1 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4). In caso di effetti indesiderati fastidiosi la dose può essere ridotta da 2 mg a 1 mg due volte al giorno.

L'effetto del trattamento deve essere rivalutato dopo 2-3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

*Popolazione pediatrica:*

Non è stata dimostrata l'efficacia di Tolterodina Pfizer nei bambini (vedere paragrafo 5.1). Pertanto Tolterodina Pfizer non è raccomandata nei bambini.

#### 4.3 Controindicazioni

Tolterodina è controindicata in pazienti con

- Ritenzione urinaria
- Glaucoma ad angolo stretto non controllato
- Miastenia grave
- Nota ipersensibilità alla tolterodina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Colite ulcerativa grave
- Megacolon tossico

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tolterodina deve essere usata con cautela in pazienti con

- Significativa ostruzione del collo vescicale con rischio di ritenzione urinaria
- Disturbi gastrointestinali ostruttivi, es. stenosi pilorica
- Compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Malattia epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)
- Neuropatia a carico del sistema nervoso autonomo
- Ernia iatale
- Rischio di diminuita motilità gastrointestinale

E' stato osservato che la somministrazione di dosi giornaliere multiple da 4 mg (terapeutiche) e 8 mg (sovraterapeutiche) di tolterodina a rilascio immediato determina un prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di questi dati non è chiara e dipende dai fattori di rischio e dalla sensibilità del singolo paziente.

La tolterodina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio di prolungamento del QT compresi:

- Prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato
- Disturbi elettrolitici quali ipokaliemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia
- Bradicardia
- Malattie cardiache importanti pre-esistenti (come cardiomiopatia, ischemia miocardica, aritmia, scompenso cardiaco)
- Somministrazione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT inclusi farmaci di Classe IA (p.es. chinidina, procainamide) e antiaritmici di Classe III (p.es. amiodarone, sotalolo)

Ciò si applica particolarmente in caso di assunzione di un potente inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Come per tutti i trattamenti per sintomi di urgenza urinaria o incontinenza da urgenza, prima del trattamento, devono essere considerate possibili cause organiche per l'urgenza e la frequenza.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione del CYP2D6, il trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 quali gli antibiotici macrolidi (p.es. eritromicina e claritromicina), agenti antimicotici (es. chetoconazolo e itraconazolo) e inibitori delle proteasi non è raccomandato a causa di aumenti delle concentrazioni sieriche della tolterodina, con (conseguente) rischio di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con altri farmaci che possiedono proprietà antimuscariniche, può determinare effetto terapeutico e reazioni avverse più pronunciati. Al contrario, l'effetto terapeutico della tolterodina può essere ridotto a seguito del trattamento concomitante con agonisti del recettore muscarinico colinergico.

L'effetto di farmaci procinetici come metoclopramide e cisapride può essere diminuito dalla tolterodina.

Il trattamento concomitante con fluoxetina (un potente inibitore del CYP2D6), non determina un'interazione clinicamente significativa poiché la tolterodina e il suo metabolita CYP2D6-dipendente, 5-idrossimetil tolterodina, sono equivalenti.

Studi di interazione del farmaco non hanno evidenziato interazioni con warfarin o contraccettivi orali combinati (etinilestradiolo/levonorgestrel).

Uno studio clinico ha indicato che la tolterodina non è un inibitore metabolico di CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2. Pertanto non è prevedibile un aumento dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati attraverso questi isoenzimi, quando somministrati in combinazione con la tolterodina.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di tolterodina in donne in stato di gravidanza.

Studi condotti sugli animali hanno dimostrato effetti di tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto.

Pertanto, Tolterodina Pfizer non è raccomandata durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione della tolterodina nel latte materno. L'uso di tolterodina deve essere evitato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Studi sull'animale non hanno dimostrato un effetto di tolterodina sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Non esistono dati sull'uomo.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché questo farmaco può causare disturbi di accomodazione e influenzare il tempo di reazione, la capacità di guidare e di usare macchinari può essere modificata negativamente.

#### 4.8 Effetti indesiderati

In considerazione del suo effetto farmacologico, la tolterodina può causare effetti antimuscarinici da lievi a moderati, come secchezza delle fauci, dispepsia e occhi asciutti.

La tabella che segue riporta i dati ottenuti con tolterodina negli studi clinici e quelli provenienti dall'esperienza post-marketing. La reazione avversa riportata più comunemente è stata la secchezza delle fauci, che si è verificata nel 35% dei pazienti trattati con tolterodina e nel 10% dei pazienti trattati con placebo. La cefalea è stata anche riportata molto comunemente, e si è verificata nel 10,1% dei pazienti trattati con tolterodina e nel 7,4% dei pazienti trattati con placebo.

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Non nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Bronchite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità non altrimenti specificata	Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici			Nervosismo	Confusione, allucinazioni, disorientamento
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, sonnolenza, parestesia	Compromissione della memoria	

Patologie dell'occhio		Occhi asciutti, visione anormale inclusa accomodazione anormale		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Tachicardia, insufficienza cardiaca, aritmia	
Patologie vascolari				Arrossamento della cute
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia, stipsi, dolore addominale, flatulenza, vomito, diarrea	Reflusso gastroesofageo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Cute secca		Angioedema
Patologie renali e urinarie		Disuria, ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, dolore toracico, edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento ponderale		

Dopo l'inizio della terapia con tolterodina in pazienti che assumevano inibitori della colinesterasi per il trattamento della demenza, sono stati segnalati casi di peggioramento dei sintomi della demenza (es. confusione, disorientamento, illusione).

#### Popolazione pediatrica

In due studi pediatrici di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati condotti su 710 pazienti pediatrici per 12 settimane, la percentuale di pazienti con infezione del tratto urinario, diarrea e comportamento anomalo è stata più alta nei pazienti trattati con tolterodina rispetto a quelli trattati con placebo (infezione del tratto urinario: tolterodina 6,8%, placebo 3,6%; diarrea: tolterodina 3,3%, placebo 0,9%; comportamento anomalo: tolterodina 1,6%, placebo 0,4%) (vedere paragrafo 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

La dose più elevata di tolterodina L-tartrato somministrata come dose singola, a volontari sani nella formulazione a rilascio immediato, è di 12,8 mg. Gli effetti avversi più gravi osservati, sono stati disturbi dell'accomodazione e difficoltà di minzione.

Un aumento dell'intervallo QT è stato osservato con una singola dose giornaliera di 8 mg di tolterodina a rilascio immediato (due volte la dose giornaliera raccomandata per la formulazione a

rilascio immediato ed equivalente a tre volte l'esposizione massima per la formulazione a rilascio prolungato) somministrata nell'arco di 4 giorni.

#### Trattamento

In caso di sovradosaggio da tolterodina, praticare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo.

Trattare i sintomi come segue:

- Gravi effetti anticolinergici centrali (es. allucinazioni, grave eccitazione): somministrare fisostigmina
- Convulsioni o eccitazione pronunciata: somministrare benzodiazepine
- Insufficienza respiratoria: praticare la respirazione artificiale
- Tachicardia: somministrare  $\beta$ -bloccanti
- Ritenzione urinaria: utilizzare il catetere
- Midriasi: somministrare gocce oculari di pilocarpina e/o tenere il paziente al buio
- Devono essere adottate le misure standard di supporto per la gestione del prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antispastici urinari  
Codice ATC: G04B D07

#### Meccanismo d'azione

La tolterodina è uno specifico antagonista competitivo dei recettori muscarinici che in vivo dimostra selettività per la vescica urinaria rispetto alle ghiandole salivari. Uno dei metaboliti della tolterodina (5-idrossimetile derivato) mostra un profilo farmacologico simile a quello del composto progenitore. Nei metabolizzatori veloci questo metabolita contribuisce significativamente all'effetto terapeutico della tolterodina (vedere paragrafo 5.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento possono essere attesi entro 4 settimane.

*Effetti del trattamento con Tolterodina Pfizer 2 mg, due volte al giorno, rispettivamente dopo 4 e 12 settimane, in confronto a placebo (dati cumulativi). Variazioni assolute e percentuali rispetto al basale.*

Variabile	Studi a 4 settimane			Studi a 12 settimane		
	Tolterodina Pfizer 2 mg 2 volte al giorno	Placebo	Significatività statistica vs. placebo	Tolterodina Pfizer 2 mg 2 volte al giorno	Placebo	Significatività statistica vs. placebo
Numero di minzioni nelle 24 ore	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Numero di episodi di incontinenza nelle 24 ore	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n.s.	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Volume medio per minzione (ml)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Numero di pazienti con	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.



assenza di o con minimi problemi alla vescica dopo il trattamento (%)						
---	--	--	--	--	--	--

n.s.=non significativo; \*= $p \leq 0,05$ ; \*\*= $p \leq 0,01$ ; \*\*\*= $p \leq 0,001$

Gli effetti della tolterodina sono stati valutati in pazienti, sottoposti ad esame per la valutazione urodinamica di base che, a seguito del risultato dei test urodinamici, sono stati collocati nel gruppo urodinamico positivo (urgenza motoria) o urodinamico negativo (urgenza sensitiva). Nell'ambito di ciascun gruppo, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere sia la tolterodina che il placebo. Lo studio non ha prodotto prove convincenti che la tolterodina abbia effetti rispetto al placebo in pazienti con urgenza sensitiva.

Gli effetti clinici della tolterodina sull'intervallo QT si basano sugli ECG ottenuti da oltre 600 pazienti trattati, inclusi pazienti anziani e pazienti con pre-esistente malattia cardiovascolare. Le alterazioni dell'intervallo QT non hanno presentato differenze significative tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato con farmaco attivo.

L'effetto della tolterodina sul prolungamento del QT è stato analizzato ulteriormente su 48 volontari sani (maschi e femmine) di età 18-55 anni. Ai soggetti sono stati somministrati 2 mg due volte al giorno e 4 mg due volte al giorno di tolterodina nella formulazione a rilascio immediato. I risultati (corretti secondo la formula di Fridericia) alla concentrazione massima di tolterodina (1 ora) hanno evidenziato un incremento medio dell'intervallo QTc di 5,0 e 11,8 msec per le dosi di tolterodina rispettivamente da 2 mg due volte al giorno e 4 mg due volte al giorno, e di 19,3 msec per la moxifloxacina (400 mg) utilizzata quale farmaco di controllo. Un modello di farmacocinetica/farmacodinamica ha evidenziato che l'intervallo QTc aumenta nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6) trattati con tolterodina 2 mg due volte al giorno in modo sovrapponibile a quanto osservato nei metabolizzatori veloci trattati con 4 mg due volte al giorno. Ad entrambe le dosi di tolterodina, nessun soggetto, indipendentemente dal profilo metabolico, ha superato i 500 msec del valore assoluto di QTcF o ha evidenziato variazioni rispetto al basale di 60 msec che sono considerate valori soglia particolarmente significativi. La dose di 4 mg due volte al giorno corrisponde ad una esposizione massima ( $C_{max}$ ) pari a tre volte quella ottenuta con la dose terapeutica più alta delle capsule di Tolterodina Pfizer a rilascio esteso.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia nella popolazione pediatrica non è stata dimostrata. Sono stati condotti due studi di fase III in doppio cieco controllati verso placebo randomizzati della durata di 12 settimane con le capsule di tolterodina a rilascio prolungato. Sono stati studiati 710 pazienti pediatrici (486 trattati con tolterodina e 224 trattati con placebo) di età compresa tra 5 e 10 anni con aumentata frequenza urinaria e urgenza urinaria. In entrambi gli studi, non si è osservata alcuna variazione significativa rispetto al basale tra i due gruppi, per quanto riguarda il numero totale di episodi di incontinenza/settimana (vedere paragrafo 4.8).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Caratteristiche farmacocinetiche specifiche per questa formulazione:* La tolterodina è rapidamente assorbita. Sia la tolterodina che il 5-idrossimetil-metabolita raggiungono le massime concentrazioni sieriche 1-3 ore dopo la somministrazione.

L'emivita della tolterodina assunta sotto forma di compresse è di 2-3 ore nei metabolizzatori veloci e di circa 10 ore nei metabolizzatori lenti (privi di CYP2D6). Dopo la somministrazione delle compresse, le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte entro 2 giorni.

Nei metabolizzatori veloci, il cibo non influenza l'esposizione alla tolterodina non-legata e al metabolita attivo 5-idrossimetile, nonostante i livelli della tolterodina aumentino quando assunta con il cibo. Analogamente non si prevedono modificazioni clinicamente significative nei metabolizzatori lenti.

*Assorbimento:* Dopo somministrazione orale, tolterodina è soggetta ad un metabolismo di primo passaggio a livello epatico catalizzato dal CYP2D6, che porta alla formazione del 5-idrossimetile derivato, un metabolita maggiore farmacologicamente equipotente.

La biodisponibilità assoluta della tolterodina è del 17% nei metabolizzatori veloci, la maggior parte dei pazienti, e del 65% nei metabolizzatori lenti (deficit di CYP2D6).

*Distribuzione:* La tolterodina e il 5-idrossimetil-metabolita si legano principalmente all'orosomucoide.

Le frazioni non legate sono rispettivamente il 3,7% e il 36%. Il volume di distribuzione della tolterodina è di 113 litri.

*Eliminazione:* A seguito di somministrazione orale, la tolterodina è ampiamente metabolizzata a livello del fegato. La via metabolica primaria è mediata dall'enzima polimorfico CYP2D6 e porta alla formazione del 5-idrossimetil-metabolita. Ulteriori metabolizzazioni portano alla formazione dei metaboliti acido 5-carbossilico e acido 5-carbossilico-N-dealchilato, che costituiscono rispettivamente il 51% e il 29% dei metaboliti ritrovati nelle urine. Una quota (circa il 7%) della popolazione è deficitaria dell'attività CYP2D6. Il profilo di metabolizzazione identificato per tali pazienti (con scarsa capacità di metabolizzazione) è la dealchilazione attraverso gli enzimi CYP3A4 alla N-tolterodina dealchilata, che non determina effetti clinici. La rimanente parte della popolazione è costituita da metabolizzatori veloci. Nei metabolizzatori veloci la clearance sistemica sierica della tolterodina è di circa 30 l/ora. Nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione la ridotta clearance determina concentrazioni sieriche significativamente aumentate di tolterodina (circa 7 volte) e vengono riscontrate concentrazioni non determinabili del 5-idrossimetile metabolita.

Il metabolita 5-idrossimetile è farmacologicamente attivo ed equipotente rispetto alla tolterodina.

A causa delle differenze nelle caratteristiche del legame proteico della tolterodina e del 5-idrossimetil-metabolita, l'esposizione (AUC) della tolterodina libera nei pazienti con scarsa capacità di metabolizzazione è simile a quella combinata di tolterodina libera e 5-idrossimetile derivato nei pazienti con attività CYP2D6, quando somministrata allo stesso dosaggio. La sicurezza, la tollerabilità e la risposta clinica sono simili, a prescindere dal fenotipo.

L'escrezione di radioattività dopo somministrazione di [<sup>14</sup>C]-tolterodina è circa il 77% nell'urina e il 17% nelle feci. Meno dell'1% della dose è escreto come farmaco invariato e circa il 4% come metabolita 5-idrossimetile. Il metabolita carbossilato e il corrispondente metabolita dealchilato rappresentano rispettivamente circa il 51% e il 29% del recupero urinario.

#### Linearità/Non linearità:

Nell'intervallo del dosaggio terapeutico, la farmacocinetica è lineare.

#### *Particolari gruppi di pazienti:*

Alterazione della funzionalità epatica: nei soggetti affetti da cirrosi epatica viene riscontrata un'esposizione di circa 2 volte superiore di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Alterazione della funzionalità renale: l'esposizione media di tolterodina libera e del suo metabolita 5-idrossimetile è raddoppiata nei pazienti con grave alterazione della funzionalità renale [clearance dell'inulina GFR  $\leq$  30 ml/min]. In tali pazienti i livelli plasmatici degli altri metaboliti erano notevolmente aumentati (sino a 12 volte). Non è nota la rilevanza clinica dell'aumento dell'esposizione di tali metaboliti. Non sono disponibili dati in caso di alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

L'esposizione della sostanza attiva per dose/mg è simile negli adulti e negli adolescenti. L'esposizione media della sostanza attiva per dose/mg è circa due volte superiore nei bambini tra 5 e 10 anni rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicologia, mutagenesi, carcinogenesi e di sicurezza farmacologica non sono stati osservati effetti clinicamente significativi, tranne quelli correlati con gli effetti farmacologici del farmaco.

Studi sulla riproduzione sono stati condotti sui topi e conigli.

Nei topi non vi sono stati effetti della tolterodina sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva.

La tolterodina ha determinato mortalità embrionale e malformazioni fetali a seguito di esposizione plasmatica ( $C_{max}$  o AUC) 20 o 7 volte più elevata rispetto a quelle osservate negli uomini trattati.

Nei conigli non sono stati osservati effetti sulle malformazioni, ma gli studi sono stati condotti a valori di esposizione plasmatica ( $C_{max}$  o AUC) 20 o 3 volte più elevati rispetto a quelli attesi negli uomini trattati.

La tolterodina, così come i suoi metaboliti attivi nell'uomo, prolunga la durata del potenziale di azione (90% della ripolarizzazione) nelle fibre canine di Purkinje (14-75 volte i livelli terapeutici) e blocca il flusso di  $K^+$  nei canali hERG (cloned human ether-a-go-go-related gene) (0,5-26,1 volte i livelli terapeutici). Negli studi condotti nei cani a seguito di somministrazione di tolterodina e dei suoi metaboliti attivi nell'uomo (dosi da 3,1 a 61,0 volte superiori ai livelli terapeutici), è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT. Non è nota la rilevanza clinica di tale effetto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ***Nucleo della compressa:***

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Sodio amido glicolato (tipo B)  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### ***Film di rivestimento:***

Ipromellosa  
Cellulosa microcristallina  
Acido stearico  
Titanio diossido E171

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PVDC e foglio d'alluminio con un rivestimento termosaldante di PVDC o in flaconi di HDPE con tappi di LDPE.

Confezioni: Tolterodina Pfizer compresse è disponibile in blister di 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98,100, 280 e 560 compresse e in flaconi da 60 e 500 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 040735122 - "2 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735134 - "2 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735146 - "2 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735159 - "2 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735161 - "2 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735173 - "2 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735185 - "2 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735197 - "2 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735209 - "2 mg compresse rivestite con film" 560 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735502 - "2 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister  
PVC/PVDC/AL/PVDC

AIC n. 040735211 - "2 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE

AIC n. 040735223 - "2 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01/05/2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**