



Documento Local de Producto

Título del Documento del Producto: Tartrato de tolterodine (liberación prolongada)

Documento de Producto No: 841

Fecha: 23 de febrero de 2007

Reemplaza a: 21 de diciembre de 2005

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

DETRUSITOL SR

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: tartrato de tolterodine

Cada cápsula de liberación prolongada para administración oral contiene tartrato de tolterodine 4 mg correspondientes a 2,74 mg de tolterodine..

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El tolterodine está indicado para el tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia, frecuencia, polaquiuria, o incontinencia de urgencia.

4.2 Posología y método de administración

General

Las cápsulas de liberación prolongada se pueden tomar con o sin alimento y se deben tragar enteras (véase la Sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas, *Características farmacocinéticas*).

Adultos (incluidos los ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosificación con las cápsulas de tolterodine es de 4 mg una vez al día. La dosis diaria total se puede reducir a 2 mg, con base en la tolerabilidad individual.

Uso en los niños

No se han establecido la seguridad y la eficacia en los niños.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodine 2 mg una vez al día) para los pacientes que tienen deterioro de la función renal (véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodine 2 mg una vez al día) para los pacientes que tienen deterioro de la función hepática (véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Uso con inhibidores potentes del CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodine 2 mg una vez al día) en los pacientes que reciben ketoconazol u otros potentes inhibidores del CYP3A4 de manera concomitante (véase la Sección 4,4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, inhibidores del CYP3A4, y la Sección 4.5 – Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

4.3 Contraindicaciones

El tolterodine está contraindicado en pacientes que tienen:

- Hipersensibilidad conocida al tolterodine o a cualquier otro componente del producto
- Retención urinaria
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado
- Obstrucción gastrointestinal.
- Retención gástrica.
- Enfermedad hepática severa.
- lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

El tolterodine debe ser usado con precaución en los siguientes pacientes

- En riesgo de retención urinaria
- En riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal
- Con deterioro de la función renal (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración, uso en pacientes con deterioro de la función renal, y la Sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas, *grupos específicos de pacientes*)
- Con deterioro de la función hepática (véase la Sección 4.2- Posología y método de administración, uso en pacientes con deterioro de la función hepática y la Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, *Grupos específicos de pacientes*)

En un estudio sobre el efecto de las tolterodine en tabletas de liberación inmediata sobre el intervalo QT, el efecto sobre el intervalo QT pareció ser mayor para la dosis de 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) que con 4 mg/día y fue más pronunciado en los metabolizadores deficientes del CYP2D6 (MD) que en los buenos metabolizadores (BM) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas).

El efecto del tolterodine 8 mg/día no fue tan pronunciado como el observado después de cuatro días de dosificación terapéutica con el controlador activo moxifloxacina. No obstante, los intervalos de confianza se superpusieron.

Estas observaciones deben ser tenidas en cuenta para tomar decisiones clínicas de prescripción del tolterodine en cápsulas de liberación prolongada a pacientes:

- Que tienen prolongación congénita o adquirida del QT
- Que están tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (p.ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p.ej., amiodarona, sotalol)

Inhibidores del CYP3A4

La dosis diaria total recomendada de tolterodine es de 2 mg para los pacientes que toman medicación concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, como los antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina y claritromicina) o los antimicóticos azólicos (p.ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol) (véase la Sección 4,2 – Posología y método de Administración, uso con Inhibidores potentes del CYP3A4, y la Sección 4,5 – Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros fármacos que son metabolizados o que inhiben a las enzimas del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da lugar a una interacción clínicamente significativa.

El ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó en grado significativo las concentraciones plasmáticas del tolterodine cuando se administró conjuntamente a metabolizadores deficientes (es decir, personas que no tienen la vía metabólica del CYP2D6). En los pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración, uso con inhibidores potentes del CYP3A4, y la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, inhibidores del CYP3A4).

Los estudios clínicos no han mostrado interacciones con warfarina o anticonceptivos orales combinados (etinil estradiol / levonorgestrel).

Un estudio clínico realizado con fármacos marcadores de las principales isoenzimas del P450 no arrojó evidencia ninguna de que la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2 resultase inhibida por el tolterodine.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han hecho estudios en mujeres embarazadas. Por esta razón, el tolterodine sólo se usará durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Debe evitarse el uso de tolterodine durante la lactancia porque no hay datos disponibles sobre la excreción hacia la leche materna en los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

La capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias puede resultar negativamente afectada. Se debe aconsejar a los pacientes que lo hagan con precaución.

4.8 Efectos indeseables

El tolterodine puede causar efectos antimuscarínicos leves a moderados, como xerostomia, dispepsia, y disminución de la producción de lágrimas.

Estudios clínicos: A continuación se enumeran los eventos adversos que se considera que están posiblemente relacionados con el fármaco tomados de estudios realizados con tolterodine en cápsulas.

Infecciones e infestaciones: sinusitis

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas

Trastornos psiquiátricos: confusión

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, somnolencia

Trastornos oculares: anomalías visuales (incluidas anomalías de la acomodación pupilar), ojos secos.

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo

Trastornos vasculares: rubor cutáneo

Trastornos gastrointestinales: sequedad bucal, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: xerostomia fatiga

Los siguientes eventos adversos fueron informados durante la VIGILANCIA POSTERIOR AL MERCADEO:

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilactoides

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso central: deterioro de la memoria.

Trastornos cardiacos: taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea.

Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo: angioedema

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: edema periférico.

Casos de empeoramiento de los síntomas de demencia (por ejemplo confusión, desorientación, delirio) han sido reportados luego de haberse iniciado la terapia con tolterodine en pacientes que estén tomando inhibidores de la colinesterasa como tratamiento de la demencia.

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de tolterodine dada a voluntarios humanos fue de 12,8 mg en una sola toma. Los eventos adversos más graves observados fueron trastornos de la acomodación y dificultad para miccionar.

La sobredosis de tolterodine tiene el potencial de dar lugar a efectos antimuscarínicos centrales intensos y debe ser tratada de conformidad.

En el evento de una sobredosis de tolterodine, se deben adoptar las medidas estándar de soporte para el manejo de la prolongación del QT (véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, y la Sección 5,1 – Propiedades farmacodinámicas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El tolterodine es un agonista competitivo y específico del receptor muscarínico con una selectividad para la vejiga sobre las glándulas salivales *in vivo*. Uno de los metabolitos del tolterodine (el derivado 5-hidroximetílico) exhibe un perfil farmacológico similar al del compuesto progenitor. En los metabolizadores eficientes este metabolito presta una contribución significativa al efecto terapéutico (véase la Sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas, *Metabolismo*).

Es de esperar que el tratamiento surta efecto al cabo de 4 semanas.

Se estudió un total de 710 niños (486 con cápsulas de liberación prolongada de tolterodine, 224 con placebo) con edades de 5-10 años con polaquiuria e incontinencia de urgencia en un estudio de Fase III aleatorio, controlado con, doble ciego, de 12 semanas de duración. El porcentaje de pacientes con infecciones del tracto urinario fue más alto en los pacientes tratados con tolterodine en cápsulas de liberación prolongada (6,6%) comparados con los pacientes que recibieron placebo (4,5%). Se presentaron trastornos de comportamiento agresivo, anómalo e hiperactivo y déficit de atención en 2,9% de los niños tratados con tolterodine en cápsulas de liberación prolongada comparado con 0,9% de los niños tratados con placebo.

En el programa de Fase III, el objetivo primario fue la reducción de los episodios de incontinencia a la semana y los objetivos secundarios fueron la reducción del número de micciones en 24 horas y el aumento del volumen medio de cada micción. Estos parámetros se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1: Efecto del tratamiento con tolterodine de liberación prolonga 4 mg una vez al día después de 12 semanas comparado con placebo. Cambio absoluto y porcentaje de cambio con respecto al valor inicial. Diferencia de tratamiento de tolterodine de liberación prolongada frente a placebo: Cambio promedio estimado de los menores cuadrados e intervalo de confianza de 95%.

	Tolterodine liberación prolongada 4 mg una vez al día (n = 507)	Placebo (n = 508)	Diferencia del tratamiento vs. Placebo. Cambio promedio e IC95%	Significancia estadística vs. Placebo (Valor de P)
Número de episodios de incontinencia a la semana	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5*)	<0,001
Número de micciones en 24 horas	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Volumen promedio de cada micción (mL)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

Después de 12 semanas de tratamiento 23,8% (121/507) del grupo de tolterodine de liberación prolongada y 15,7% (80/508) en el grupo de placebo informaron que subjetivamente habían tenido problemas vesicales mínimos o inexistentes.

El efecto del tolterodine se evaluó en los pacientes, examinados con valoración de urodinamia en condiciones iniciales y, dependiendo del resultado de la urodinamia, se asignaron a un grupo de urodinamia positiva (urgencia motriz) o a un grupo de urodinamia negativa (urgencia sensitiva). Dentro de cada grupo los pacientes se asignaron al azar a recibir bien sea tolterodine o placebo. El estudio no consiguió arrojar evidencia convincente

de que el tolterodine tuviese efectos diferentes a los del placebo en pacientes con urgencia sensitiva.

Se evaluó el efecto de 2 mg dos veces al día y 4 mg dos veces al día de tolterodine en tabletas de liberación inmediata (tolterodine LI) sobre el intervalo QT en un estudio trasverso de cuatro vías, doble ciego, controlado con placebo sustancia activa (moxifloxacina 400 mg una vez al día) estudio en voluntarios sanos hombres (N = 25) y mujeres (N = 23) con edades de 18-55 años. Hubo una representación aproximadamente igual de metabolizadores eficientes CYP2D6 (ME) y metabolizadores deficientes (MD). Se escogió la dosis de 4 mg de tolterodine IR dos veces al día (dos veces la dosis máxima recomendada) porque da lugar a una exposición al tolterodine similar a la observada con la administración conjunta de tolterodine 2 mg dos veces al día con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes que son metabolizadores deficientes CYP2D6 (véase la Sección 4,4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, y la Sección 4,9 – Sobredosis).

En la Tabla 2 se resume el cambio promedio desde el valor inicial en el estado de equilibrio en el intervalo QT corregido (QTcF de Fridericia y QTcP específico de la población) con respecto al placebo en el momento de las concentraciones pico de tolterodine (1 hora) y moxifloxacina (2 hora). El intervalo QT se midió manualmente y a máquina, y se presentan ambos datos.

La razón para la diferencia entre las lecturas mecánica y manual del intervalo QT no está clara.

Tabla 2: Cambio promedio (IC) en el QTc desde el valor inicial hasta el estado de equilibrio (día 4 de dosificación) en el T_{máx} (con respecto al placebo)

Dosis del fármaco	N	QTcF (mseg) (manual)	QTcF (mseg) (máquina)	QTcP (mseg) (manual)	QTcP (mseg) (máquina)
Tolterodine 2 mg dos veces al día 1	48	5,01 (0,28; 9,74)	1,16 (-2,99; 5,30)	4,45 (-0,37; 9,26)	2,00 (-1,81; 5,81)
Tolterodine 4 mg dos veces al día 1	48	11,84 (7,11; 16,58)	5,63 (1,48; 9,77)	10,31 (5,49; 15,12)	8,34 (4,53; 12,15)
Moxifloxacina 400 mg una vez al día 2	45	19,263 (15,49; 23,03)	8,90 (4,77; 13,03)	19,103 (15,32; 22,89)	9,29 (5,34; 13,24)

¹ En el T_{máx} de 1 hora; intervalo de confianza de 95%

² En el T_{máx} de 2 horas; intervalo de confianza de 90%

³ El efecto sobre el intervalo QT con 4 días de administración de moxifloxacina en este estudio puede ser mayor que el que suele observarse en los estudios de QT

El efecto sobre el QT del tolterodine en tabletas de liberación inmediata pareció ser mayor con la dosis de 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) que con la de 4 mg/día. El efecto del tolterodine 8 mg/día no fue tan pronunciado como el observado después de cuatro días de dosificación terapéutica con el controlador activo moxifloxacina.

Pareció haber un mayor incremento del intervalo QTc en los MD que en los ME después del tratamiento con tolterodine en este estudio (véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, y la Sección 4.9 – Sobredosis).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas: Las cápsulas de liberación prolongadas del tolterodine dan una absorción más lenta del compuesto activo que las tabletas de liberación inmediata. Como resultado, las concentraciones séricas máximas se observan 4 (2-6) horas después de la administración de las cápsulas. La vida media aparente del tolterodine en cápsula es de cerca de 6 horas en los metabolizadores eficientes y de cerca de 10 horas en los metabolizadores deficientes (desprovistos de CYP2D6).

Las concentraciones del estado de equilibrio se alcanzan dentro de los 4 días siguientes a la administración de las cápsulas. No hay efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de las cápsulas.

Absorción: Después de la administración oral el tolterodine está sujeto a un metabolismo de primer paso hepático catalizado por el CYP2D6, que da lugar a la formación del derivado 5-hidroximetílico, un gran metabolito farmacológicamente equipotente. La biodisponibilidad absoluta del tolterodine es de 17 % en los metabolizadores eficientes, que son la mayoría de los pacientes, y 65% en los metabolizadores deficientes (desprovistos de CYP2D6).

Distribución: El tolterodine y el metabolito 5-hidroximetílico se unen principalmente a la glucoproteína ácida alfa 1. Las fracciones no unidas son 3,7% y 36%, respectivamente. El volumen de distribución del tolterodine es de 113 L.

Metabolismo: El tolterodine es extensamente metabolizado por el hígado luego de la administración oral. La ruta metabólica primaria está mediada por la enzima polimórfica CYP2D6 y conduce a la formación del metabolito 5-hidroximetílico. El ulterior metabolismo conduce a la formación de los metabolitos del ácido 5-carboxílico y los metabolitos N-desalquilados del ácido 5-carboxílico, los cuales dan razón de 51% y 29% de los metabolitos recobrados en la orina, respectivamente. Un subgrupo (cercano a 7%) de la población está desprovisto de actividad CYP2D6. La vía identificada para el metabolismo de estos individuos (metabolizadores deficientes) es la desalquilación a través del CYP3A4 a tolterodine N-desalquilado, el cual no aporta ningún efecto clínico. El resto de la población se conoce como metabolizadores eficientes. La depuración sistémica del tolterodine en los metabolizadores eficientes se acerca a 30 L/h. En los metabolizadores deficientes la menor depuración se traduce en concentraciones séricas significativamente más altas de tolterodine (cerca de 7 veces), observándose concentraciones desdeñables del metabolito 5-hidroximetílico.

El metabolito 5-hidroximetílico es farmacológicamente activo y equipotente con el tolterodine. A causa de las diferencias de las características de la unión a las proteínas del tolterodine y el metabolito 5-hidroximetílico, la exposición (ABC) del tolterodine no ligado en los metabolizadores deficientes es similar a la exposición combinada del tolterodine no

ligado y el metabolito 5-hidroximetílico en pacientes con actividad CYP2D6 a quienes se les da el mismo régimen de dosificación. La seguridad, la tolerabilidad y la respuesta clínica son similares cualquiera que sea el fenotipo.

Excreción: La excreción de radioactividad después de la administración de [¹⁴C]-tolterodine es de cerca de 77% en la orina y 17% en las heces. Menos de 1% de la dosis se recupera como fármaco inmodificado, y cerca de 4% en la forma del metabolito 5-hidroximetílico. El metabolito carboxilado y el metabolito desalquilado correspondiente dan razón de cerca de 51% y 29% de la recuperación urinaria, respectivamente.

La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosificación terapéutica.

Grupos específicos de pacientes:

Deterioro de la función hepática – Se encuentra una exposición casi dos veces mayor de tolterodine no ligado y del metabolito 5-hidroximetílico en sujetos aquejados de cirrosis hepática (véase la Sección 4,2 – Posología y método de administración, uso en pacientes con deterioro de la función hepática, y la Sección 4,4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Deterioro de la función renal: La exposición promedio del tolterodine no ligado y su metabolito 5-hidroximetílico se duplica en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina $GFR \leq 30$ ml/min). los niveles plasmáticos de otros metabolitos se encontraron marcadamente incrementados (hasta 12 veces) en estos pacientes. Se desconoce la relevancia clínica del aumento de las exposiciones a estos metabolitos. No hay datos en pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal (véase la Sección 4,2 – Posología y método de administración, uso en pacientes con deterioro de la función renal, y Sección 4,4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En estudios de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad estudios no se han observado efectos clínicamente relevantes excepción hecha de los relativos al efecto farmacológico del medicamento.

Se han realizado estudios de reproducción en ratones y conejos.

En ratones no hubo efecto del tolterodine sobre la fertilidad o la función reproductora. El tolterodine produjo muerte embrionaria y malformaciones con exposiciones plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$ o ABC) 20 ó 7 veces más altas que las observadas en seres humanos tratados.

En conejos no se observaron malformaciones, pero los estudios se hicieron con una exposición plasmática 20 ó 3 veces más alta ($C_{m\acute{a}x}$ ó ABC) que la esperada en los seres humanos tratados.

Los estudios en ratonas preñadas han demostrado que las dosis altas de tolterodine causan reducción del peso fetal, embrioletalidad y aumento de la incidencia de malformaciones fetales.

El tolterodine, así como sus metabolitos activos en el ser humano prolongan la duración del potencial de acción (90% repolarización) en fibras de Purkinje caninas (23 - 123 v veces los niveles terapéuticos) y bloquea la corriente de K⁺ en canales relacionados con el gen éter-a-go-go (hERG) humano (0,8 – 14,7 veces los niveles terapéuticos). En perros se ha observado la prolongación del intervalo QT después de la aplicación de tolterodine y sus metabolitos humanos (5,1 - 62,7 veces los niveles terapéuticos).

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Vida útil

24 meses

6.2 Precauciones especiales para el almacenamiento

Consérvese a temperaturas menores de 30°C

6.3 Naturaleza y contenido del recipiente

FRASCO HDPE CON TAPA HDPE / LDPE

6.4 Instrucciones para el uso y manejo

Ninguna.

Registro Sanitario: INVIMA 2012M-0001173-R1