

Documento Local de Producto

Título del Documento del Producto: Tartrato de tolterodina (liberación inmediata)

Documento de Producto No: 756

Fecha: 11 Abril de 2008

Reemplaza a: 23 de febrero de 2007

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

DETRUSITOL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: tartrato de tolterodina

Cada cápsula con película de recubrimiento para administración oral contiene tartrato de tolterodina 2 mg correspondientes 1,37 mg de tolterodina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas con película de recubrimiento

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La tolterodina está indicada para el tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia urinaria o incontinencia de urgencia.

4.2. Posología y método de administración

Adultos (incluidos los ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosificación con las tabletas de tolterodina es de 2 mg dos veces 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, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en 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, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en 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, tabletas de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en los pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (**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

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al tolterodina 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

La tolterodina debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes

- Con riesgo de retención urinaria
- Con riesgo de disminución en la motilidad gastrointestinal
- Con insuficiencia renal (**consulte la Sección 4.2: Posología y método de administración, uso en pacientes con insuficiencia renal, y la Sección 5.2: Propiedades farmacocinéticas, Grupos de pacientes específicos**).
- Con insuficiencia hepática (**consulte la Sección 4.2: Posología y Método de Administración, Consumo en Pacientes con Insuficiencia Hepática, y la Sección 5.2: Propiedades Farmacocinéticas, Grupos de pacientes específicos**).
- Con miastenia grave.

En un estudio sobre el efecto en el intervalo QT de la Tolterodina con tabletas de liberación inmediata, el efecto sobre el intervalo QT apareció con dosis superiores a 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día y fue más pronunciado en metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6 con respecto a los metabolizadores extensivos (ME) (**consulte la Sección 5.1: Propiedades farmacodinámicas**).

El efecto de los 8 mg/día de tolterodina no fue tan grande como el que se observó después de cuatro días de la administración de la dosis terapéutica con moxifloxacina de control activo. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.

Estas observaciones deben tenerse en cuenta en las decisiones clínicas al momento de prescribir cápsulas de tolterodina de liberación inmediata para pacientes con:

- Prolongación de QT documentada o congénita
- Pacientes que están tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Inhibidores de la CYP3A4

La dosis diaria total recomendada de tolterodina es de 2 mg para pacientes en tratamiento conjunto con inhibidores potentes de CYP3A4, como antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina y claritromicina) o agentes antifúngicos azoles (p. ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol) (**consulte la Sección 4.2: Posología y Método de Administración, Consumo con Inhibidores Potentes de CYP3A4, y la Sección 4.5: Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros medicamentos metabolizados por, o inhibidores del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no da como resultado una interacción de importancia clínica.

El ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó de forma considerable las concentraciones plasmáticas de tolterodina al administrarse concomitantemente a metabolizadores lentos (es decir, pacientes que carecen de la vía metabólica de la CYP2D6). Para pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg (**consulte la Sección 4.2: Posología y método de administración, uso con inhibidores potentes del CYP3A4, y la Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de uso, inhibidores del CYP3A4**).

Los estudios clínicos no han demostrado interacciones con warfarina o con anticonceptivos orales combinados (etinilestradiol/levonorgestrel).

Un estudio clínico con medicamentos marcadores para las principales isoenzimas P450 no ha presentado evidencia de que la tolterodina inhibirá la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se debe administrar tolterodina durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se debe evitar la administración de tolterodina durante la lactancia debido a que no existen datos disponibles sobre la excreción en la leche materna en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

La capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias puede verse afectada negativamente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución.

4.8. Efectos indeseables

Tolterodina puede causar efectos antimuscarínicos leves a moderados, como sequedad en la boca, dispepsia, y reducción de la lagrimación.

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

Infecciones e infestaciones: bronquitis.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, somnolencia.

Trastornos oculares: visión anormal (incluyendo acomodación anormal), ojos secos.

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo.

Trastornos vasculares: piel enrojecida.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico.

Trastornos de la piel y tejido celularsubcutáneo: piel seca.

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: dolor en el pecho, fatiga.

Investigaciones: aumento de peso.

Se informaron los siguientes eventos adversos que fueron reportados durante la vigilancia POST-COMERCIALIZACIÓN:

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: deterioro de la memoria.

Trastornos cardíacos: taquicardia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo: angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: edema periférico.

Se han informado casos de agravamiento de los síntomas de la demencia (por ejemplo confusión, desorientación, delirios) después de que se iniciara un tratamiento con tolterodina en pacientes que consumían inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

4.9. Sobredosis

La dosis más alta de tolterodina dada a voluntarios humanos fue de 12,8 como dosis única. Los eventos adversos más graves observados fueron trastornos de la acomodación y dificultad para la micción.

La sobredosis de tolterodina tiene el potencial de resultar en efectos antimuscarínicos centrales severos y se deba realizar el tratamiento acorde.

En caso de una sobredosis con tolterodina, se deben adoptar medidas de soporte estándar para el manejo de la prolongación del QT (**consulte la Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de uso y la Sección 5.1: Propiedades farmacodinámicas**).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tolterodina es un antagonista específico y competitivo del receptor muscarínico con una selectividad para la vejiga urinaria sobre las glándulas salivales *in vivo*. Uno de los metabolitos de la tolterodina (derivado 5-hidroximetilo) exhibe un perfil farmacológico similar al del compuesto original. En metabolizadores extensivos, este metabolito contribuye de forma significativa al efecto terapéutico (**consulte la Sección 5.2: Propiedades farmacocinéticas, Metabolismo**).

Se espera que el tratamiento tenga efecto al cabo de las 4 semanas.

Se analizó a un total de 710 pacientes pediátricos (486 con tolterodina cápsulas de liberación prolongada, 224 con placebo) de 5 a 10 años de edad y con frecuencia miccional e incontinencia de urgencia en dos estudios de fase 3 aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, y de 12 semanas de duración. El porcentaje de pacientes con infecciones en el tracto urinario fue superior en los pacientes tratados con tolterodina cápsulas de liberación prolongada (6,6%) comparado con los pacientes que recibieron placebo (4,5%). Se presentaron trastornos de comportamiento agresivo anormal e hiperactivo y trastornos de la atención en el 2,9% de los niños tratados con tolterodina cápsulas de liberación prolongada en comparación con el 0,9% de los niños tratados con placebo.

Tabla 1: Efecto del tratamiento con tolterodina 2 mg dos veces al día después de 4 y 12 semanas respectivamente, comparado con placebo (datos agrupados). Cambio absoluto y porcentaje de cambio con respecto al valor inicial.

Variable	Estudios de 4 semanas			Estudios de 12 semanas		
	Tolterodina 2 mg b,i,d, n	Placebo n	Significancia estadística vs, Placebo	Tolterodina 2 mg b,i,d, n	Placebo n	Significancia estadística vs, Placebo
Número de micciones en 24 horas	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Número de episodios de incontinencia en 24 horas	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	n,s,	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Volumen promedio evacuado por micción (mL)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Número de pacientes con problemas vesicales mínimos o inexistentes post-tratamiento	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n,s,

(%)						
-----	--	--	--	--	--	--

n,s,=no significativo; *= $p \leq 0,05$; **= $p \leq 0,01$; ***= $p \leq 0,001$

Se evaluó el efecto de tolterodina en pacientes examinados con una evaluación urodinámica en el periodo inicial y, dependiendo del resultado urodinámico, se los asignó a un grupo urodinámico positivo (urgencia motora) o a un grupo urodinámico negativo (urgencia sensorial). Dentro de cada grupo, se aleatorizó a los pacientes para que recibieran tolterodina o placebo. El estudio no pudo brindar evidencia convincente que probara que la tolterodina tuviera más efectos que el placebo en pacientes con urgencia sensorial.

Se evaluó el efecto de las tabletas de tolterodina de liberación inmediata (tolterodina IR) de 2 mg dos veces al día y 4 mg dos veces al día en el intervalo QT en un estudio cruzado de 4 vías, doble ciego, controlado con placebo y principio activo (moxifloxacina 400 mg una vez al día), en voluntarios masculinos (N=25) y femeninos (N=23) sanos de 18 a 55 años de edad. Hubo una representación aproximadamente igual de metabolizadores extensivos (ME) y metabolizadores lentos (ML) de la CYP2D6. La dosis de tolterodina de liberación inmediata de 4 mg, dos veces al día (el doble de la dosis máxima recomendada) fue elegida porque dicha dosis produce una exposición a la tolterodina similar a la observada al administrar tolterodina 2 mg, dos veces al día, conjuntamente con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes que son metabolizadores lentos de la CYP2D6 (vea la **Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales para la administración 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 tolterodina (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_{\max} (con respecto al placebo)

Dosis del fármaco	N	QTcF (mseg) (manual)	QTcF (mseg) (máquina)	QTcP (mseg) (manual)	QTcP (mseg) (máquina)
Tolterodina 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)
Tolterodina 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	19,26 ³ (15,49; 23,03)	8,90 (4,77; 13,03)	19,10 ³ (15,32; 22,89)	9,29 (5,34; 13,24)

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

² En el T_{\max} 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 QT de tolterodina tabletas de liberación inmediata parecía ser superior para 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día. El efecto de los 8 mg/día de tolterodina no fue tan grande como el que se observó después de cuatro días de la administración de la dosis terapéutica con moxifloxacina de control activo.

Pareció haber un mayor aumento en el intervalo QTc en los ML con respecto a los ME después del tratamiento con tolterodina en este estudio (**consulte la Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de uso y la Sección 4.9: Sobredosis**).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas: Tolterodina se absorbe con rapidez. Tanto tolterodina como el metabolito 5-hidroximetilo alcanzan concentraciones séricas máximas de 1 a 3 horas después de la dosificación. La vida media del tolterodina dado en tableta es de 2-3 horas en los metabolizadores extensivos y de cerca de 10 horas en los metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6). Las concentraciones del estado de equilibrio se alcanzan dentro de los 2 días siguientes a la administración de las tabletas.

Los alimentos no influyen en la exposición a la suma del tolterodina no ligada y el metabolito activo 5-hidroximetilo en metabolizadores extensivos, aunque los niveles de tolterodina aumentan cuando se toma con las comidas. De igual manera, no son de esperar cambios clínicamente relevantes en los metabolizadores lentos.

Absorción: después de la administración oral, la tolterodina está sujeta al metabolismo de primer paso catalizado por el CYP2D6 en el hígado, lo que da como resultado la formación del derivado de 5-hidroximetilo, un importante metabolito farmacológicamente equipotente. La biodisponibilidad absoluta de la tolterodina es del 17% en metabolizadores extensivos (la mayoría de los pacientes) y del 65% en metabolizadores lentos (que carecen de CYP2D6).

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

Metabolismo: la tolterodina se metaboliza extensamente por el hígado tras la dosificación oral. La vía metabólica principal está mediada por la enzima polimórfica CYP2D6 y conduce a la formación del metabolito 5-hidroximetilo. El metabolismo adicional conduce a la formación de los metabolitos 5-ácido carboxílico y 5-ácido carboxílico N-dealquilado, lo cual representa 51 % y 29 % de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente. Un subconjunto (alrededor del 7%) de la población carece de actividad de CYP2D6. La vía de metabolismo identificada para estos individuos (metabolizadores lentos) es la dealquilación por medio de CYP3A4 a tolterodina N-dealquilada, lo cual no contribuye con el efecto clínico. A la población restante se la conoce como metabolizadores extensivos. La depuración sistémica de tolterodina en metabolizadores extensivos es de aproximadamente 30 L/h. En metabolizadores lentos, la depuración reducida conduce a

concentraciones significativamente superiores de tolterodina (alrededor de 7 veces) en suero y se observan concentraciones insignificantes del metabolito 5-hidroximetilo.

El metabolito 5-hidroximetilo es farmacológicamente activo y equipotente con la tolterodina. Debido a las diferencias en las características de unión proteica de la tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo, la exposición (ABC) de la tolterodina no unida en metabolizadores pobres es similar a la exposición combinada de tolterodina no unida y el metabolito 5-hidroximetilo en pacientes con actividad CYP2D6 que reciben el mismo régimen de dosificación. La seguridad, la tolerabilidad y la respuesta clínica son similares, independientemente del fenotipo.

Excreción: la excreción de la radioactividad después de la administración de tolterodina- ^{14}C es de alrededor del 77% en orina y del 17% en heces. Se recupera menos del 1% de la dosis como medicamento inalterado y alrededor del 4% como metabolito 5-hidroximetilo. El metabolito carboxilado y el metabolito dealquilado correspondiente representan alrededor del 51% y el 29% de la recuperación urinaria, respectivamente.

La farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis terapéutica.

Grupos específicos de pacientes:

Insuficiencia hepática: se observa una exposición de aproximadamente 2 veces la tolterodina no unida y el metabolito 5-hidroximetilo en sujetos con cirrosis hepática (**consulte la Sección 4.2: Posología y método de administración, uso en insuficiencia hepática, y la Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de uso**).

Función renal deteriorada: la exposición media de tolterodina no unida y su metabolito 5-hidroximetilo se duplica en pacientes con deterioro renal severo (TFG de depuración de inulina ≤ 30 mL/min). Los niveles de otros metabolitos en plasma aumentaron notablemente (hasta 12 veces) en estos pacientes. Se desconoce la importancia clínica del aumento de la exposición de estos metabolitos. No existen datos sobre insuficiencia renal leve a moderada (**consulte la Sección 4.2: Posología y método de administración, uso en insuficiencia renal, y la Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de uso**).

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

En los estudios de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad, no se han observado efectos de importancia clínica, a excepción de aquellos relacionados con el efecto farmacológico del medicamento.

Se han realizado estudios de reproducción en conejos y ratones.

En los ratones, la tolterodina no afectó la fertilidad ni la función reproductora. Tolterodina causó la muerte del embrión y malformaciones en exposiciones plasmáticas ($C_{\text{máx}}$ o ABC) 20 o 7 veces más elevadas que las observadas en humanos bajo tratamiento.

En los conejos, no se observaron efectos de malformación, pero los estudios se realizaron con una exposición plasmática 20 o 3 veces mayor ($C_{m\acute{a}x}$ o ABC) de lo que se prevé en el tratamiento de humanos.

Estudios realizados en ratones hembra preñadas han demostrado que la tolterodina produce reducción de peso fetal, mortalidad del embrión y mayor incidencia de malformaciones fetales.

La tolterodina, al igual que sus metabolitos humanos activos, prolonga la potencial duración de la acción (90% de repolarización) en fibras de Purkinje caninas (14 - 75 veces los niveles terapéuticos) y bloquea la corriente de K^+ en canales relacionados con el gen éter-a-go-go (hERG) humano (0.5 - 9.8 veces los niveles terapéuticos). En perros se ha observado la prolongación del intervalo QT después de la aplicación de tolterodina y sus metabolitos humanos (3,1 - 42 veces los niveles terapéuticos).