



1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

DETRUSITOL SR 4 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: tartrato de tolerodina

Cada cápsula de liberación prolongada para administración oral contiene tartrato de tolerodina 4mg correspondientes 2.74mg de tolerodina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y método de administración

En General
La cápsula de liberación prolongada se puede tomar con o sin alimentos y debe tragarse entera (ver 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 liberación prolongada de tolerodina 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 tolerodina de 2 mg una vez 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, cápsulas de tolerodina de 2 mg una vez 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, cápsulas de tolerodina de 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

La tolerodina está contraindicada en pacientes que tienen:

- Hipersensibilidad conocida a la tolerodina o a cualquier otro componente del producto
- Retención urinaria
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

La tolerodina 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).
- Con Miastenia gravis

En un estudio sobre el efecto de la tolerodina 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 de la tolerodina 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 de la tolerodina en cápsulas de liberación inmediata 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 tolerodina es de 2 mg en 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 de la tolerodina 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 anticoagulantes 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 la tolerodina.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo
No se han hecho estudios en mujeres embarazadas. Por esta razón, la tolerodina 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 tolerodina 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

La tolerodina puede causar efectos antimuscarínicos leves a moderados, como sequedad bucal, 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 tolerodina 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), 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 general y afecciones del lugar de administración: fatiga.

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

Trastornos del sistema inmunológico: 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 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 tolerodina en pacientes que estén tomando inhibidores de la colinesterasa como tratamiento de la demencia.

4.9 Sobre dosis

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

La sobre dosis de tolerodina tiene el potencial de dar lugar a efectos antimuscarínicos centrales intensos y debe ser tratada de conformidad.

En el evento de una sobre dosis de tolerodina, 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

La tolerodina es un antagonista competitivo y específico del receptor muscarínico con una selectividad para la vejiga sobre las glándulas salivales *in vivo*. Uno de los metabolitos de la tolerodina (el derivado 5-hidroxi metílico) 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 tolerodina, 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 tolerodina 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 tolerodina en cápsulas de liberación prolongada comparado con 0,9% de los niños tratados con placebo.

En el programa de Fase III, el punto final primario fue la reducción de episodios de incontinencia por semana y los criterios de valoración secundarios fueron la reducción de las micciones en 24 horas y el aumento de volumen medio evacuado por micción. Estos parámetros se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 1: Efecto del tratamiento con tolerodina de liberación prolonga 4 mg una vez al día después de 12 semanas comparado con placebo (datos agrupados). Cambio absoluto y porcentaje de cambio relativo en Condiciones Iniciales. Tratamiento de la diferencia de Tolerodina liberación prolongada vs. Placebo. Cuadros mínimos, tasa media de cambio y el 95% intervalo de confianza.

| | Tolerodina liberación prolongada 4 mg una vez al día (n=507) | Placebo (n=508) | Tratamiento de la diferencia vs. Placebo: Cambio significativo y 95% CI | Significancia estadística vs. Placebo |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Número de episodios de incontinencia por 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 evacuado por micción (mL) | +34 (+27%) | +14 (+12%) | +20 (14; 26) | <0,001 |

*97,5% intervalo de confianza de acuerdo a Bonferroni

Después de 12 semanas de tratamiento el 23,8% (121/507) en la tolerodina de liberación prolongada de grupo y el 15,7% (80/508) en el grupo placebo informaron de que subjetivamente no tenía ni un mínimo de problemas de la vejiga.

El efecto de la tolerodina 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 tolerodina o placebo. El estudio no consiguió arrojar evidencia convincente de que la tolerodina 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 tolerodina en tabletas de liberación

inmediata (tolerodina 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 tolerodina IR dos veces al día (dos veces la dosis máxima recomendada) porque da lugar a una exposición a la tolerodina similar a la observada con la administración conjunta de tolerodina 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 – Sobre dosis).

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 tolerodina (1 hora) y moxifloxacina (2 horas). 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) |
|--------------------------------------------------|----|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Tolerodina 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) |
| Tolerodina 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 sobre el QT de la tolerodina 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 de la tolerodina 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 tolerodina en este estudio (véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, y la Sección 4.9 – Sobre dosis).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas: Tolerodina cápsulas de liberación prolongada se absorbe más lento 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 de tolerodina dado que la cápsula es de aproximadamente 6 horas en metabolizadores extensos y cerca de 10 horas en los metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6). Concentraciones en estado estacionario se alcanzan dentro de 4 días después de la administración de las cápsulas. No hay efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de las cápsulas.

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

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

Metabolismo: La tolerodina 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-hidroxi metílico. 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 (cerca 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 tolerodina N-desalquilado, el cual no aporta ningún efecto clínico. El resto de la población se conoce como metabolizadores eficientes. La depuración sistémica de tolerodina 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 tolerodina (cerca de 7 veces), observándose concentraciones insignificantes del metabolito 5-hidroxi metílico.

El metabolito 5-hidroxi metílico es farmacológicamente activo y equipotente con la tolerodina. A causa de las diferencias de las características de la unión a las proteínas de tolerodina y el metabolito 5-hidroxi metílico, la exposición (ABC) de tolerodina no ligado en los metabolizadores deficientes es similar a la exposición combinada de tolerodina no ligado y el metabolito 5-hidroxi metílico 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]-tolerodina 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-hidroxi metílico. 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 tolerodina no ligado y del metabolito 5-hidroxi metílico 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 de tolerodina no ligado y su metabolito 5-hidroxi metílico se duplica en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de inulina GFR < 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 a excepción de aquellos relacionados al efecto farmacológico del medicamento.

Se han realizado estudios de reproducción en ratones y conejos.

En ratones no hubo efecto de la tolerodina sobre la fertilidad o la función reproductora. La tolerodina produjo muerte embrionaria y malformaciones con exposiciones plasmáticas (C_{max} 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_{max} o ABC) que la esperada en los seres humanos tratados.

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

La tolerodina, 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 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 tolerodina y sus metabolitos humanos (5,1 - 62,7 veces los niveles terapéuticos).

6 DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Hidroxipropilmetilcelulosa, esferas de azúcar, Surelease E-7-19010 transparente

6.2 Incompatibilidades

No conocida

6.3 Vida Útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 30°C. **"Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños"**

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentaciones Comerciales
Caja x 1 Frasco x 30 Cápsulas de Liberación prolongada + prospecto
Caja x 1 Frasco x 28 Cápsulas de Liberación prolongada + prospecto

Muestra Médica
Caja x 1 Frasco x 7 Cápsulas de Liberación prolongada + prospecto

6.6 Instrucciones para el uso y manejo

Ninguna

Fabricado por: Catalent Pharma Solutions LLC., Winchester – USA.
Importado y distribuido por: Aspenpharma S.A. Quito – Ecuador.

Basado en Documento de Producto 841 del 11 de abril de 2008.

Título del Documento de Producto: Tartrato de tolerodina (liberación prolongada)
Remplaza a: 23 de febrero de 2007

Versión: Ene 2024