

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL
DETRUSITOL[®] 2 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: tartrato de tolterodina
Cada tableta contiene 2 mg de tartrato de tolterodina correspondiente a 1,37 mg de tolterodina.

3. FORMA FARMACÉUTICA
Tabletas recubiertas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y método de administración

Vía de administración: Oral
Adultos (incluidos los ancianos)
La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosificación 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, tolterodina 1 mg dos veces 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, tolterodina 1 mg dos veces 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 (tolterodina 1 mg dos veces 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 tolterodina está contraindicada en pacientes que tienen:
- Hipersensibilidad conocida a la tolterodina 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 tolterodina debe ser usada 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 tolterodina 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 lentos del CYP2D6 (ML) que en los metabolizadores extensivos (ME) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas).
El efecto de la tolterodina 8 mg/día no fue tan pronunciado como el observado después de cuatro días de dosificación terapéutica con el controlador activo moxifloxacina. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.
Estas observaciones deben ser tenidas en cuenta para tomar decisiones clínicas de prescripción de la tolterodina en cápsulas de liberación inmediata a pacientes:

- Que tienen prolongación congénita o adquirida del intervalo 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 tolterodina 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 de la tolterodina cuando se administró conjuntamente a metabolizadores lentos (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 (etinilestradiol / 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 tolterodina.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo
No se han hecho estudios en mujeres embarazadas. Por esta razón, la tolterodina se debe administrar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.
Lactancia
Debe evitarse el uso de tolterodina 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 tolterodina 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 positivamente relacionados con el fármaco tomados de estudios realizados con tolterodina:
Infecciones e infestaciones: Bronquitis.
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 de la piel y tejido celular subcutáneo: piel seca
Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración: fatiga y dolor torácico.
Investigaciones: Aumento de peso.
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 alteraciones del lugar de administración: edema periférico
Se han reportado casos de agravamiento de síntomas de la demencia (ejemplo: confusión, desorientación, delusión) después de que se iniciara la terapia con tolterodina en pacientes que tomaban 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 mg en una sola toma. 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 debe ser tratada como corresponde.
En el evento de una sobredosis de tolterodina, 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 tolterodina 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 tolterodina (el derivado 5-hidroxitmetilo) exhibe un perfil farmacológico similar al del compuesto progenitor. En los metabolizadores extensivos 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 tolterodina, 224 con placebo) con edades de 5-10 años con poliquiuria e incontinencia de urgencia en dos estudios de Fase III aleatorizados, controlado con placebo, doble ciego, de 12 semanas de duración. El porcentaje de pacientes con infecciones del tracto urinario fue más alto en los pacientes tratados con tolterodina en cápsulas de liberación prolongada (6,6%) comparado con el de 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 tolterodina en cápsulas de liberación prolongada comparado con 0,9% de los niños tratados con placebo.

Variables	Estudio de 4 semanas			Estudio de 12 semanas		
	Tolterodina 2 mg BID	Placebo	Significancia estadística vs. placebo	Tolterodina 2 mg BID	Placebo	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 por cada 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 después del tratamiento (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s.=no significante; *p<0.05; **= p<0.01; ***= p<0.001

El efecto de la tolterodina se evaluó en los pacientes, examinado con valoración de urodinamia en condiciones iniciales y, dependiendo del resultado de la urodinamia, los pacientes se asignaron a un grupo de urodinamia positiva (urgencia motora) o a un grupo de urodinamia negativa (urgencia sensitiva). Dentro de cada grupo, los pacientes se asignaron al azar a recibir bien sea tolterodina o placebo. El estudio no consiguió arrojar evidencia convincente de que la tolterodina 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 tolterodina en tabletas de liberación inmediata (tolterodina LI) sobre el intervalo QT en un estudio trasverso de cuatro vías, doble ciego, controlado con placebo y con sustancia activa (moxifloxacina 400 mg una vez al día) en voluntarios sanos hombres (N = 25) y mujeres (N = 23) con edades de 18-55 años. Hubo una representación aproximadamente igual de metabolizadores extensivos CYP2D6 (ME) y metabolizadores lentos (ML). Se escogió la dosis de 4 mg de tolterodina LI dos veces al día (dos veces la dosis máxima recomendada) porque da lugar a una exposición a la tolterodina similar a la observada con la administración conjunta de tolterodina 2 mg dos veces al día con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes que son metabolizadores lentos 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 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	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)
2 mg dos veces al día ¹					
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 sobre el QT de la tolterodina 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 tolterodina 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 tolterodina 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
La tolterodina es rápidamente absorbida. Tanto la tolterodina como su metabolito 5-hidroxitmetilo alcanzan sus concentraciones séricas máximas en 1 a 3 horas después de su dosificación. La vida media de la tolterodina en tabletas es de 2 a 3 horas en metabolizadores extensivos y de 10 horas en metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6). El estado de equilibrio de las concentraciones se alcanza dentro de 2 días después de la administración de las tabletas.

Los alimentos no influyen la exposición a la suma de la tolterodina no ligada y de su metabolito activo 5-hidroxitmetilo en metabolizadores extensivos, aunque los niveles de la tolterodina aumentan cuando se toma con alimentos. Así mismo, no se esperan cambios clínicamente relevantes en los metabolizadores lentos.

Absorción:

Después de la administración oral, la tolterodina está sujeta a un metabolismo de primer paso hepático catalizado por el CYP2D6, que da lugar a la formación del derivado 5-hidroxitmetilo, un metabolito principal farmacológicamente equipotente. La biodisponibilidad absoluta de la tolterodina es de 17 % en los metabolizadores extensivos, que son la mayoría de los pacientes, y 65% en los metabolizadores lentos (desprovistos de CYP2D6).

Distribución:

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

Metabolismo:

La tolterodina se metaboliza extensamente por el hígado tras la administración oral. La ruta metabólica primaria está mediada por la enzima polimórfica CYP2D6 y conduce a la formación del metabolito 5-hidroxitmetilo. El metabolismo adicional conduce a la formación de los metabolitos 5-ácido carboxílico y 5-ácido carboxílico N-desalquilado, los cuales representan el 51% y 29% de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente. Un subgrupo (cerca de 7%) de la población está desprovisto de actividad CYP2D6. La vía identificada para el metabolismo de estos individuos (metabolizadores lentos) es la desalquilación a través del CYP3A4 a tolterodina N-desalquilada, la cual no contribuye al efecto clínico. El resto de la población se conoce como metabolizadores extensivos. La depuración sistémica de la tolterodina en los metabolizadores extensivos se acerca a 30 L/h. En los metabolizadores lentos la menor depuración se traduce en concentraciones séricas significativamente más altas de tolterodina (cerca de 7 veces), observándose concentraciones desdoblables del metabolito 5-hidroxitmetilo. El metabolito 5-hidroxitmetilo es farmacológicamente activo y equipotente con la tolterodina. A causa de las diferencias de las características de la unión a las proteínas entre la tolterodina y el metabolito 5-hidroxitmetilo, la exposición (ABC) de la tolterodina no ligada en los metabolizadores lentos es similar a la exposición combinada de la tolterodina no ligada y el metabolito 5-hidroxitmetilo en pacientes con actividad CYP2D6 a quienes se les da el mismo régimen de dosificación. La seguridad, tolerabilidad y respuesta clínica son similares cualquiera que sea el fenotipo.

Excreción:

La excreción de radioactividad después de la administración de [¹⁴C]-tolterodina es de cerca de 77% en la orina y 17% en las heces. Se recupera menos del 1% de la dosis como fármaco inalterado, y cerca de 4% en la forma del metabolito 5-hidroxitmetilo. El metabolito carboxilado y el metabolito desalquilado correspondiente representan alrededor del 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 tolterodina no ligada y del metabolito 5-hidroxitmetilo en sujetos con 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 la tolterodina no ligada y su metabolito 5-hidroxitmetilo se duplica en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina 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 la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En los estudios de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad, no se han observado efectos relevantes clínicamente, a excepción de aquellos relacionados con el efecto farmacológico del medicamento.
Se han realizado estudios de reproducción en ratones y conejos.
En ratones no hubo efecto de la tolterodina sobre la fertilidad o la función reproductora. La tolterodina produjo muerte embrionaria y malformaciones con exposiciones plasmáticas (C_{max} o ABC) 20 ó 7 veces más altas que las observadas en humanos bajo tratamiento.
En conejos, no se observaron efectos de malformación, pero los estudios se realizaron con una exposición plasmática 20 ó 3 veces mayor (C_{max} o ABC) que la esperada en los seres humanos tratados.
Los estudios realizados en ratones hembra preñadas han demostrado que las dosis altas de tolterodina causan reducción del peso fetal, mortalidad del embrión y mayor incidencia de malformaciones fetales. La tolterodina, al igual que sus metabolitos humanos activos, prolongan la duración del potencial de 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 humano (hERG) (0,5 – 9,8 veces los niveles terapéuticos). En perros, se ha observado prolongación del intervalo QT después de la aplicación de tolterodina y sus metabolitos humanos (3,1 - 42 veces los niveles terapéuticos).

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Excipientes: Celulosa microcristalina, fosfato dibásico de calcio dihidratado, glicolato sódico de almidón tipo B, estearato de magnesio y sílica anhidra coloidal.
Gránulos de recubrimiento conteniendo: Hipromelosa, celulosa microcristalina, ácido estearico y dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Vida útil

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

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Mantener a una temperatura no mayor a 30°C.
“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Presentaciones Comerciales: Caja x 1, 2, 4 blísters x 14 tabletas recubiertas c/u + inserto.
Muestra Médica: Caja x 1 blister x 2 tabletas recubiertas + inserto.

6.6 Instrucciones para el uso y manejo

No relevante.

Fabricado por: Pfizer Italia S.R.L., Marino del Tronto (Ascoli Piceno), Italia.
Importado y distribuido por: Aspenpharma S.A. Quito – Ecuador.

Basado en Documento de Producto 756 del 11 de Abril de 2008

Título del Documento del Producto: Tartrato de Tolterodina (Liberación inmediata)

Reemplaza a: 23 de Febrero de 2007

Versión: Ene 2024