

DOCUMENTO DE PRODUCTO LOCAL

Título del Documento del Producto: Tartrato de tolterodina (liberación prolongada)
Documento del Producto n.º: 841
Fecha: 11 Abril de 2008
Reemplaza: 23 de Febrero de 2007

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

DETRUSITOL SR

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: tartrato de tolterodina

Cada cápsula de liberación prolongada de administración oral contiene 4 mg de tartrato de tolterodina correspondiente a 2,74 mg de tolterodina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tolterodina está indicada para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia y/o incontinencia de urgencia.

4.2 Dosis y Vía de Administración

General

Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse con o sin comida y deben ingerirse enteras (**consulte la Sección 5.2: Propiedades farmacocinéticas, Características farmacocinéticas**).

Adultos (incluidos los Ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosis con cápsulas de tolterodina es de 4 mg una vez al día. La dosis diaria total puede reducirse a 2 mg, con base en la tolerabilidad individual.

Administración en Niños

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños.

Administración en Casos de Insuficiencia Renal

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con insuficiencia renal (**consulte la Sección 4.4: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración**).

Administración en Pacientes con Insuficiencia Hepática

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con insuficiencia hepática (**consulte la Sección 4.4: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración**).

Uso con Inhibidores Potentes de CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes que reciben de forma concomitante ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, (**consulte la Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de uso, inhibidores del CYP3A4, y la Sección 4.5: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

4.3 Contraindicaciones

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a la tolterodina o a cualquiera de los componentes 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 su 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 tabletas de liberación inmediata, el efecto sobre el intervalo QT pareció ser superior en la dosis correspondiente 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 prolongada 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 Interacción con Otros Medicamentos 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 para Conducir y Utilizar Máquinas

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución.

4.8 Efectos indeseables

La tolterodina puede producir efectos antimuscarínicos leves a moderados, como sequedad de la boca, dispepsia y reducción de la lagrimación.

Ensayos Clínicos: A continuación, se incluyen los eventos adversos considerados potencialmente relacionados con el medicamento mediante estudios de las cápsulas de tolterodina.

Infecciones e infestaciones: sinusitis.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

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

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

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo.

Trastornos vasculares: piel enrojecida.

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

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria.

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

Se informaron los siguientes eventos adversos 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 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 (p. ej. 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 administrada en voluntarios humanos fue de 12,8 mg como dosis única. Los eventos adversos más severos que se observaron fueron trastornos de la acomodación y dificultades de 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 competitivo y específico de los receptores muscarínicos con una selectividad para la vejiga urinaria sobre las glándulas salivales *in vivo*. Uno de los metabolitos de la tolterodina (derivado 5-hidroximetil) 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 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.

En el programa de fase III, el criterio primario de valoración fue la reducción de episodios de incontinencia por semana y los criterios de valoración secundarios fueron la reducción de micción cada 24 horas y el aumento del volumen medio de orina por micción. Estos parámetros se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1: Efecto del tratamiento con tolterodina de liberación prolongada 4 mg una vez al día después de 12 semanas, en comparación con placebo. Cambio absoluto y cambio en el porcentaje en relación con el momento inicial. Diferencia en el tratamiento con tolterodina de liberación prolongada versus placebo: Cambio medio estimado de los mínimos cuadrados e intervalo de confianza del 95%.

	Tolterodina de liberación prolongada 4 mg una vez al día (n=507)	Placebo (n=508)	Diferencia entre el tratamiento y el placebo: Cambio medio e IC del 95%	Importancia estadística vs. Placebo (valor p)
Cantidad de episodios de incontinencia por semana	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2;-2,5)*	<0,001
Cantidad de micciones	-1,8	-1,2	-0,6	0,005

cada 24 horas	(-13%)	(-8%)	(-1,0; -0,2)	
Volumen medio de orina por micción (mL)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

* Intervalo de confianza del 97,5% según Bonferroni

Después de las 12 semanas de tratamiento, el 23,8% (121/507) en el grupo de tolterodina de liberación prolongada y el 15,7% (80/508) en el grupo de placebo informaron que, subjetivamente, han tenido problemas de vejiga mínimos o ninguno.

Se evaluó el efecto de la 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 por 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 medio desde el momento inicial hasta el estado de equilibrio en el intervalo QT corregido (QTcF de Fridericia y QTcP específico de la población) en relación con el placebo al momento de producirse las concentraciones pico de tolterodina (1 hora) y moxifloxacina (2 horas). El intervalo QT se midió de forma manual y automática y se presentan los datos de ambos. El motivo de la diferencia entre la lectura manual y automática del intervalo QT no es claro.

Tabla 2: Cambio medio (IC) en el QTc desde el momento inicial hasta el estado de equilibrio (día 4 de la administración de la dosis) a T _{máx.} (relativa al placebo)					
Medicamento/Dosis	N	QTcF (mseg) (manual)	QTcF (mseg) (máquina)	QTcP (mseg) (manual)	QTcP (mseg) (máquina)
Tolterodina 2 mg dos	48	5,01	1,16	4,45	2,00

veces al día ¹		(0,28; 9,74)	(-2,99; 5,30)	(-0,37; 9,26)	(-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)

¹En Tmáx. de 1 h; Intervalo de confianza del 95%

²En Tmáx. de 2 h; Intervalo de confianza del 90%

³El efecto en el intervalo QT con 4 días de dosificación de moxifloxacina en este ensayo QT puede ser mayor que el que se observa típicamente en los ensayos 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.

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

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Características farmacocinéticas: las cápsulas de liberación prolongada de tolterodina otorgan una absorción más lenta de tolterodina con respecto a las tabletas de liberación inmediata. Como resultado, las concentraciones máximas en suero se observan 4 (2 a 6) horas después de la administración de las cápsulas. La vida media observada para la tolterodina administrada como cápsula se extiende hasta 6 horas y, en metabolizadores lentos (carecen de CYP2D6), hasta 10 horas.

Las concentraciones en estado de equilibrio se logran en el plazo de los 4 días posteriores a la administración de las cápsulas. Las comidas no producen ningún efecto sobre la biodisponibilidad de las cápsulas.

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-hidroximetil, 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-hidroximetil 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-hidroximetil. 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-hidroximetil.

El metabolito 5-hidroximetil 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-hidroximetil, 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-hidroximetil 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-[¹⁴C] 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-hidroximetil. 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 metabolito 5-hidroximetil 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 de 5-hidroximetil se duplica en pacientes con deterioro renal severo (TFG de depuración de inulina \leq 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 ($C_{\text{máx}}$ 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 (23 a 123 veces los niveles terapéuticos) y bloquea la corriente K^{+} en canales de genes humanos clonados que se relacionan con ether-a-go-go (hERG) (0,8 a 14,7 veces los niveles terapéuticos). En perros, se ha observado una prolongación del intervalo QT después de la aplicación de tolterodina y sus metabolitos humanos (5,1 a 62,7 veces los niveles terapéuticos).