



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Detrusitol Comprimidos Recubiertos 2 mg
(Tartrato de Tolterodina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DETRUSITOL[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: tartrato de tolterodina

Cada comprimido recubierto para administración oral contiene tartrato de tolterodina 2 mg correspondiente a 1,37 mg de tolterodina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y método de administración

Adultos (incluyendo a los ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosificación con los comprimidos 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 ha 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, comprimidos de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en pacientes que tienen deterioro de la función renal (Ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).



Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, comprimidos de tolterodina de 1 mg dos veces al día) en los pacientes que tienen deterioro de la función hepática (Ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Uso con inhibidores potentes del CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, comprimidos de tolterodina de 1 mg dos veces al día) para los pacientes que reciben ketoconazol u otros potentes inhibidores del CYP3A4 de manera concomitante (Ver sección 4,4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, inhibidores del CYP3A4, y sección 4.5 – Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

4.3 Contraindicaciones

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
- Retención gástrica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

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 (Ver sección 4.2 – Posología y método de administración, uso en pacientes con deterioro de la función renal, y sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas, *grupos específicos de pacientes*)
- Con deterioro de la función hepática (Ver sección 4.2- Posología y método de administración, uso en pacientes con deterioro de la función hepática y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, *Grupos específicos de pacientes*)
- Con miastenia gravis

En un estudio sobre el efecto de los comprimidos de tolterodina 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) comparado con 4 mg/día y fue más pronunciado en los metabolizadores deficientes del CYP2D6 (MD) que en los buenos metabolizadores (BM) (Ver 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 control activo moxifloxacino. No obstante, los intervalos de confianza se superpusieron.



Estas observaciones deben ser tenidas en cuenta para tomar decisiones clínicas de prescripción de tolterodina en comprimidos de liberación inmediata a pacientes:

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

Inhibidores del CYP3A4

La dosis diaria total recomendada de tolterodina 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 agentes antifúngicos azólicos (p.ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol) (Ver sección 4.2 – Posología y método de Administración, uso con Inhibidores potentes del CYP3A4, y sección 4.5 – Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros fármacos que son metabolizados o que inhiben al 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 tolterodina cuando se co-administró a metabolizadores deficientes (es decir, personas que no tienen la vía metabólica del CYP2D6). Para los pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg (Ver sección 4.2 – Posología y método de administración, uso con inhibidores potentes del CYP3A4, y 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 la tolterodina.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han hecho estudios en mujeres embarazadas. Por esta razón, tolterodina 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 tolterodina durante la lactancia porque no hay datos disponibles sobre su excreción hacia la leche materna en los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

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 Reacciones Adversas

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 posiblemente relacionados con el fármaco tomados de estudios realizados con tolterodina en comprimidos.

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 el tejido celular subcutáneo: piel seca

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria

Trastornos generales y afecciones del lugar de administración: dolor en el pecho, fatiga

Investigaciones: aumento de peso

Los siguientes eventos adversos fueron informados durante la VIGILANCIA POST – COMERCIALIZACIÓN:



Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilactoides

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso: deterioro de la memoria

Trastornos cardiacos: taquicardia, palpitaciones

Trastornos gastrointestinales: diarrea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: angioedema

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

Se han informado casos de empeoramiento de los síntomas de la demencia (por 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 dada a voluntarios humanos fue de 12,8 mg como una dosis única. Los eventos adversos más graves observados fueron trastornos de la acomodación y dificultad para miccionar.

La sobredosis con tolterodina puede potencialmente resultar en efectos antimuscarínicos centrales intensos que deben ser tratados con el tratamiento correspondiente.

En el caso de una sobredosis de tolterodina, tratar con lavado gástrico y carbón activado.

El tratamiento es el siguiente:

- Efectos anticolinérgicos centrales (alucinaciones, excitación severa): Tratar con fisostigmina.
- Convulsiones o excitación pronunciada: Tratar con benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: Tratar con respiración artificial.
- Taquicardia: Tratar con betabloqueadores.
- Retención urinaria: Tratar con cateterización.
- Midriasis: Tratar con gotas oftálmicas de Pilocarpina y/o colocar al paciente en un cuarto oscuro.

Se deben adoptar las medidas estándar de soporte para el manejo de la prolongación del QT (Ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso, y sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS



5.1 Propiedades farmacodinámicas

Tolterodina es un agonista competitivo y específico del receptor muscarínico con selectividad para la vejiga sobre las glándulas salivales *in vivo*. Uno de los metabolitos de tolterodina (derivado 5-hidroximetilo) exhibe un perfil farmacológico similar al del compuesto progenitor. En los metabolizadores eficientes este metabolito presta una contribución significativa al efecto terapéutico (Ver 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 pacientes pediátricos (486 con cápsulas de liberación prolongada de tolterodina, 224 con placebo) con edades de 5-10 años con frecuencia urinaria e incontinencia de urgencia en un estudio de Fase III aleatorio, placebo controlado, 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%) 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 tolterodina en cápsulas de liberación prolongada comparado con 0,9% de los niños tratados con placebo.

Tabla 1: Efecto del tratamiento con tolterodina de liberación prolongada 4 mg una vez al día después de 12 semanas 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		
	Tolterodine 2 mg b,i,d,	Placebo	Significancia estadística vs, Placebo	Tolterodine 2 mg b,i,d,	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 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; *= $p<0,05$; **= $p<0,01$; ***= $p<0,001$

El efecto de tolterodina 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 ya sea tolterodina o placebo. El estudio no consiguió arrojar evidencia convincente de que 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 comprimidos de liberación inmediata (tolterodina LI) sobre el intervalo QT en un estudio cruzado de cuatro vías, doble ciego, controlado con placebo y activa (moxifloxacino 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 (ME) y metabolizadores deficientes (MD) de CYP2D6. 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 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 deficientes CYP2D6 (Ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso, y sección 4.9 – Sobredosis).

En la Tabla 2 se resume el cambio promedio desde el valor inicial al estado estacionario 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 moxifloxacino (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 estacionario (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)
Tolterodina 2 mg dos veces al día ¹	48	5,01 (0,28; 9,74)	1,16 (-2,99; 5,40)	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)
Moxifloxacino 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 $T_{máx}$ 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 moxifloxacino en este estudio puede ser mayor que el que suele observarse en los estudios de QT

El efecto sobre el QT de tolterodina comprimidos 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



tolterodina 8 mg/día no fue tan pronunciado como el observado después de cuatro días de dosificación terapéutica con el control activo moxifloxacino.

Pareció haber un mayor incremento del intervalo QTc en los MD que en los ME después del tratamiento con tolterodina en este estudio (Ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso, y 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 comprimido es de 2-3 horas en los metabolizadores eficientes y de cerca de 10 horas en los metabolizadores deficientes (desprovistos de CYP2D6). Las concentraciones del estado estacionario se alcanzan dentro de los 2 días siguientes a la administración de los comprimidos.

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

Absorción: Después de la administración oral tolterodina está sujeta a un metabolismo de primer paso hepático catalizado por el CYP2D6, que da lugar a la formación del derivado 5-hidroximetilo, el mayor metabolito con equipotencia farmacológica. La biodisponibilidad absoluta del tolterodina es de 17 % en los metabolizadores eficientes, que son la mayoría de los pacientes, y 65% en los metabolizadores deficientes (desprovistos de CYP2D6).

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

Metabolismo: Tolterodina es extensamente metabolizada 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-hidroximetilo. El metabolismo adicional conduce a la formación de los metabolitos: 5 - ácido carboxílico y 5 - ácido carboxílico N-desalquilado, los cuales cuentan con 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 tolterodina N-desalquilado, el cual no aporta al efecto clínico. El resto de la población se conoce como metabolizadores eficientes. El clearance sistémico de tolterodina en los metabolizadores eficientes se acerca a 30 L/h. En los metabolizadores deficientes el menor clearance se traduce en concentraciones séricas significativamente más altas de tolterodina (cerca de 7 veces), observándose concentraciones insignificantes del metabolito 5-hidroximetilo.



El metabolito 5-hidroximetilo es farmacológicamente activo y equipotente con tolterodina. A causa de las diferencias de las características de la unión a las proteínas de tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo, la exposición (ABC) de tolterodina no ligada en los metabolizadores deficientes es similar a la exposición combinada de tolterodina no ligada y el metabolito 5-hidroximetilo 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]-tolterodina es de cerca de 77% en la orina y 17% en las heces. Menos de 1% de la dosis se recupera como fármaco sin cambios, y cerca de 4% como el metabolito 5-hidroximetilo. El metabolito carboxilado y el metabolito desalquilado correspondiente cuentan con 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 tolterodina no ligado y del metabolito 5-hidroximetilo en sujetos aquejados de cirrosis hepática (Ver sección 4.2 – Posología y método de administración, uso en pacientes con deterioro de la función hepática, y sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Deterioro de la función renal: La exposición promedio de tolterodina no ligada y su metabolito 5-hidroximetilo se duplica en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (clearance de inulina 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 (Ver 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 su uso).

5.3 Datos de seguridad preclínica

En estudios de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad estudios no se han observado efectos clínicamente relevantes excepto en aquellos relativos al efecto farmacológico del medicamento.

Se han realizado estudios de reproducción en ratones y conejos.

En ratones no hubo efecto de tolterodina sobre la fertilidad o la función reproductora.

Tolterodina produjo muerte embrionaria y malformaciones con exposiciones plasmáticas ($C_{\text{máx}}$ 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 ($C_{\text{máx}}$ 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.



Tolterodina, así como sus metabolitos activos en el ser humano prolongan la duración del potencial de acción (90% 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 clonado (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).

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, Fosfato dibásico de calcio dihidratado, Glicolato sódico de almidón, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Hipromelosa, Acido esteárico, Dióxido de titanio c.s.

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de eficacia

24 meses.

6.4 Condiciones de almacenamiento

A no más de 25°C.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS sin versión año 2008

**Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Teléfono:02-22412035.**

