



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
Detrusitol SR Cápsulas con gránulos de liberación prolongada 4 mg
(Tolterodina L-Tartrato)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DETRUSITOL SR

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Tolterodina L-Tartrato

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

3. FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

General

Las cápsulas de liberación prolongada se pueden tomar con o sin alimentos y se deben tragar enteras (ver sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas, características farmacocinéticas).

Adultos (incluidos ancianos)

La dosis diaria total recomendada es de 4 mg. La dosis con cápsulas de tolterodina es 4 mg una vez al día. La dosis diaria total se puede reducir a 2 mg, dependiendo de la tolerancia individual.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria total recomendada para pacientes con insuficiencia renal es 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez por día) (ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso).



Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis diaria total recomendada para pacientes con insuficiencia hepática es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez por día) (Ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso).

Uso con inhibidores potentes del CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es de 2 mg (es decir, cápsulas de tolterodina de 2 mg una vez por día) para pacientes que reciben simultáneamente ketoconazol u otros potentes inhibidores del CYP3A4 (Ver sección 4,4 – Advertencias y precauciones especiales de uso, inhibidores del CYP3A4, y sección 4.5 – Interacciones con otros medicamentos 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
- Retención gástrica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

La tolterodina debe ser usada con precaución en los siguientes pacientes:

- Aquellos con riesgo de sufrir retención urinaria
- Aquellos con riesgo de presentar una reducción de la motilidad gastrointestinal
- Con insuficiencia renal (Ver sección 4.2 – Posología y forma de administración, uso en pacientes con insuficiencia renal, y sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas, *grupos específicos de pacientes*)
- Con insuficiencia hepática (Ver sección 4.2- Posología y forma de administración, uso en pacientes con insuficiencia hepática y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, *Grupos específicos de pacientes*)
- 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 a razón de 8 mg/día no fue tan grande como el observado después de cuatro días de administración terapéutica con el control activo moxifloxacino. No obstante, los intervalos de confianza se superpusieron.



Estas observaciones deberán considerarse en las decisiones clínicas al prescribir cápsulas de liberación prolongada de tolterodina para pacientes con:

- Prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT.
- Pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (por ejemplo: quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol).

Inhibidores del CYP3A4

Para los pacientes que estén en tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como los antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina y claritromicina) o los antifúngicos azólicos (por ejemplo., ketoconazol, itraconazol y miconazol), la dosis diaria total de tolterodina que se recomienda es de 2 mg (Ver sección 4.2 – Posología y forma 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

Son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros fármacos que son metabolizados por o inhibiendo al citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o del CYP3A4. El tratamiento simultáneo con fluoxetina no ocasiona a una interacción clínicamente significativa.

Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de tolterodina cuando fue administrado conjuntamente a metabolizadores malos (es decir, personas que carecen de la vía metabólica del CYP2D6). Para los pacientes tratados con ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es de 2 mg (Ver sección 4.2 – Posología y forma de administración, uso con inhibidores potentes del CYP3A4, y sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, inhibidores del CYP3A4).

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 mostró indicio alguno de que la tolterodina inhibiera la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2.

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 reducción de la lacrimación.

Estudios clínicos: A continuación se indican los eventos adversos que se consideran que pueden estar relacionados con el fármaco y que proceden de los estudios con cápsulas de tolterodina.

Infecciones e infestaciones: sinusitis

Trastornos del sistema inmune: reacciones alérgicas

Trastornos psiquiátricos: confusión

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, somnolencia

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

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo

Trastornos vasculares: rubor cutáneo

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

Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor en el pecho, fatiga

Durante la VIGILANCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN se informó de los siguientes eventos adversos:

Trastornos del sistema inmune: reacciones anafilactoides

Trastornos psiquiátricos: desorientación, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso: alteraciones de la memoria



Trastornos cardiacos: taquicardia, palpitaciones

Trastornos gastrointestinales: diarrea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio 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 graves y en consecuencia, debe ser tratada.

En el caso de una sobredosis de tolterodina deben adoptarse medidas estándares de apoyo para el manejo de la prolongación del QR se recomienda monitorizar el electrocardiograma (ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de uso y sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tolterodina es un antagonista competitivo y específico del receptor muscarínico y presenta selectividad in vivo por la vejiga respecto de las glándulas salivales. 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*).

Se puede esperar el efecto del tratamiento en un plazo de 4 semanas.

Se estudiaron en total 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.

En el programa de fase III, el punto final primario fue la reducción de episodios de incontinencia por semana y los puntos finales secundarios fueron la reducción de las micciones cada 24 horas y el aumento del volumen promedio eliminado en cada micción. En la tabla siguiente se presentan dichos parámetros,

Tabla 1: Efecto del tratamiento con tolterodina de liberación prolongada 4 mg una vez al día después de 12 semanas comparado con placebo. Cambio absoluto y cambio porcentual respecto al basal. Diferencia del tratamiento entre tolterodina de liberación prolongada y placebo: cambio medio estimado en los cuadrados mínimos e intervalo de confianza del 95%

	Tolterodina de liberación prolongada de 4 mg una vez por día (n=507)	Placebo (n=508)	Diferencia del tratamiento comparado con placebo: cambio medio e IC del 95%	Significación estadística contra placebo (valor de p)
Número de episodios de incontinencia por semana	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Número de micciones cada 24 horas	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Volumen medio eliminado en cada micción (mL)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14;26)	<0,001

*Intervalo de confianza del 97,5% según Bonferroni

Después de 12 semanas de tratamiento, el 23,8% (121/507) de los sujetos del grupo de tolterodina de liberación prolongada y el 15,7% (80/508) de los del grupo de placebo informaron subjetivamente, que no tuvieron problemas de vejiga o que éstos habían sido mínimos.

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: Las cápsulas de liberación prolongada de tolterodina proporcionan una absorción más lenta de la tolterodina que los comprimidos de liberación inmediata. Como consecuencia, las concentraciones séricas máximas se observan a las 4 (2-6) horas después de la administración de las cápsulas. La vida media aparente de la tolterodina administrada en forma de cápsula es de unas 6 horas en los buenos metabolizadores y alrededor de 10 horas en los malos metabolizadores (carentes del CYP2D6). Las concentraciones del estado estacionario se alcanzan en un plazo de 4 días después de la administración de las cápsulas. Los alimentos no tienen efectos sobre la biodisponibilidad de las cápsulas.



Absorción: Luego de la administración oral, la tolterodina sufre 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 (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 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.

En el intervalo de dosis terapéuticas, la farmacocinética es lineal.

Grupos específicos de pacientes:

Insuficiencia hepática – En sujetos con cirrosis hepática se observa una exposición alrededor de dos veces mayor a la tolterodina libre y al metabolito 5-hidroximetil (Ver sección 4.2 – Posología y forma de administración, uso en pacientes con insuficiencia hepática, y sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).



Insuficiencia renal: La exposición media a la tolterodina libre y a su metabolito 5-hidroximetilo se duplica en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (clearance 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 (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

Sacarosa, Almidón de maíz, Etilcelulosa, Triglicéridos de cadena media, Ácido oleico, Hipromelosa, Gelatina, Colorante FD&C azul #2, Dióxido de titanio 171, Shellac, Propilenglicol, Simeticona

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de eficacia

24 meses, almacenado a no más de 30°C



6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Ninguna

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contienen: Frasco (HDPE) de polietileno de alta densidad con cápsulas.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna

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

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Teléfono:02-22412035

