



DETRUSITOL® 2 mg
(Tolterodina)
Tableta

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

DETRUSITOL 2 mg Tableta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de DETRUSITOL 2 mg contiene: Levotartrato de tolterodina 2 mg equivalente a 1.37 mg de tolterodina.

Excipiente(s)

Para obtener la lista completa de excipientes, ver sección 13.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La tolterodina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos. La contracción de la vejiga urinaria y la salivación están mediadas a través de los receptores muscarínicos colinérgicos.

Tras la administración oral, la tolterodina se metaboliza en el hígado, resultando en la formación del derivado 5-hidroximetilo, un importante metabolito farmacológicamente activo. El metabolito 5-hidroximetilo, que presenta una actividad antimuscarínica similar a la de tolterodina, contribuye significativamente al efecto terapéutico. Tanto la tolterodina como el metabolito 5-hidroximetilo muestran una alta especificidad por los receptores muscarínicos, ya que ambos muestran una actividad o afinidad insignificante por otros neurotransmisores receptores y otros blancos celulares potenciales, tales como los canales de calcio.

Tolterodina tiene un efecto pronunciado sobre la función de la vejiga. Se determinaron los efectos sobre los parámetros urodinámicos antes y 1 y 5 horas después de una dosis única de 6.4 mg de tolterodina de liberación inmediata en voluntarios sanos. Los principales efectos de tolterodina a 1 y 5 horas fueron un aumento en la orina residual, lo que refleja un vaciamiento incompleto de la vejiga, y una disminución en la presión del detrusor. Estos hallazgos son consistentes con una acción antimuscarínica en el tracto urinario inferior.

Farmacocinética

Absorción: En un estudio con la solución de ¹⁴C-tolterodina en voluntarios sanos que recibieron una dosis de 5 mg por vía oral, por lo menos 77% de la dosis radiomarcada fue absorbida. Tolterodina de liberación inmediata se absorbe rápidamente, y las concentraciones séricas máximas (C_{máx}) generalmente ocurren dentro de 1 a 2 horas después de la administración. C_{máx} y el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) determinados después de la dosis de tolterodina de liberación inmediata son proporcionales a la dosis en el rango de 1 a 4 mg.

Efecto de los alimentos: La ingesta de alimentos aumenta la biodisponibilidad de la tolterodina (aumento promedio del 53%), pero no afecta a los niveles del metabolito 5-hidroximetilo en metabolizadores eficientes. No se espera que este cambio sea un problema de seguridad y no es necesario el ajuste de la dosis.

Distribución: Tolterodina está altamente unida a las proteínas plasmáticas, principalmente glicoproteína α_1 ácida. Las concentraciones libres de tolterodina promedian $3.7\% \pm 0.13\%$ con respecto al rango de concentración alcanzado en los estudios clínicos. El metabolito 5-hidroximetilo no está ampliamente unido a las proteínas, con las concentraciones de fracción libre promediando $36\% \pm 4,0\%$. La relación entre sangre y suero de tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo promedian 0,6 y 0,8, respectivamente, lo que indica que estos compuestos no se distribuyen ampliamente en los eritrocitos. El volumen de distribución de tolterodina después de la administración de 1.28 mg de dosis por vía intravenosa es de 113 ± 26.7 L.

Metabolismo: Tolterodina se metaboliza ampliamente en el hígado tras la administración oral. La ruta metabólica principal involucra la oxidación del grupo 5-metilo y está mediada por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y conduce a la formación de un metabolito farmacológicamente activo, 5-hidroximetilo. El metabolismo adicional da origen a la formación de los metabolitos ácido 5-carboxílico y ácido 5-carboxílico *N*-desalquilado, que representan el $51\% \pm 14\%$ y $29\% \pm 6.3\%$ de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente.

Variabilidad en el Metabolismo: Un subgrupo (alrededor del 7%) de la población carece de CYP2D6, la enzima responsable por la formación del metabolito 5-hidroximetilo de la tolterodina. La vía de metabolismo identificada en estos individuos ("metabolizadores lentos") es la desalquilación a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) a tolterodina *N*-desalquilada. El resto de la población se conoce como "metabolizadores eficientes". Los estudios farmacocinéticos revelaron que tolterodina se metaboliza a un ritmo más lento en los metabolizadores lentos que en metabolizadores eficientes, lo que resulta en concentraciones séricas significativamente más altas de tolterodina y en concentraciones insignificantes del metabolito 5-hidroximetilo.

Excreción: Después de la administración de una dosis de 5 mg por vía oral de solución de ^{14}C -tolterodina a voluntarios sanos, el 77% de la radioactividad se recuperó en orina y 17% se recuperó en las heces en 7 días. Menos del 1% (<2,5% en los metabolizadores lentos) de la dosis se recuperó como tolterodina intacta y del 5% al 14% (<1% en los metabolizadores lentos) se recuperó como el metabolito activo 5-hidroximetilo.

Un resumen de los parámetros farmacocinéticos promedio (\pm desviación estándar) de tolterodina de liberación inmediata y del metabolito 5-hidroximetilo en metabolizadores eficientes (EM) y lentos (PM) se presenta en la Tabla 1. Estos datos fueron obtenidos después de administrar dosis únicas y múltiples de tolterodina 4 mg dos veces al día a 16 voluntarios sanos de sexo masculino (8 EM, 8 PM).

Tabla 1: Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos Promedio (\pm SD) de Tolterodina y su metabolito activo (metabolito 5-hidroximetilo) en voluntarios sanos									
	Tolterodina					Metabolito 5-Hidroximetilo			
Fenotipo (CYP2D6)	$t_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}^*$ ($\mu\text{g/L}$)	C_{avg}^* ($\mu\text{g/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$t_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}^*$ ($\mu\text{g/L}$)	C_{avg}^* ($\mu\text{g/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
Dosis única									
EM	1.6 \pm 1.5	1.6 \pm 1.2	0.50 \pm 0.35	2.0 \pm 0.7	534 \pm 697	1.8 \pm 1.4	1.8 \pm 0.7	0.62 \pm 0.26	3.1 \pm 0.7
PM	1.4 \pm 0.5	10 \pm 4.9	8.3 \pm 4.3	6.5 \pm 1.6	17 \pm 7.3	†	†	†	†
Dosis múltiple									
EM	1.2 \pm 0.5	2.6 \pm 2.8	0.58 \pm 0.54	2.2 \pm 0.4	415 \pm 377	1.2 \pm 0.5	2.4 \pm 1.3	0.92 \pm 0.46	2.9 \pm 0.4
PM	1.9 \pm 1.0	19 \pm 7.5	12 \pm 5.1	9.6 \pm 1.5	11 \pm 4.2	†	†	†	†

*El parámetro se normalizó a la dosis de 4 mg a 2 mg

$C_{\text{máx}}$ = máxima concentración plasmática; $t_{\text{máx}}$ = tiempo de ocurrencia de $C_{\text{máx}}$;

C_{avg} = concentración en plasma promedio; $t_{1/2}$ = vida media de eliminación terminal; CL/F= depuración oral aparente

EM= metabolizadores eficientes; PM= metabolizadores lentos.

†= no se aplica

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: En estudios de dosis múltiples de Fase 1, en los que se administró tolterodina de liberación inmediata 4 mg (2 mg dos veces), las concentraciones séricas de tolterodina y del metabolito 5-hidroximetilo fueron similares en voluntarios sanos de edad avanzada (64 a 80 años) y jóvenes sanos voluntarios (menores de 40 años). En otro estudio de Fase 1, los voluntarios de edad avanzada (71 a 81 años) recibieron tolterodina de liberación inmediata 2 o 4 mg (1 o 2 mg 2 veces al día). Las concentraciones séricas promedio de tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo en estos voluntarios de edad avanzada fueron aproximadamente 20% y 50% mayores, respectivamente, que lo reportado en voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no se observaron diferencias generales en materia de seguridad entre los pacientes mayores y menores tratados con tolterodina en los estudios clínicos controlados de Fase 3, de 12 semanas, por lo tanto, no se recomienda ajuste de la dosis de tolterodina en pacientes mayores (ver **PRECAUCIONES, Uso geriátrico**).

Pediátrico: La farmacocinética de tolterodina no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Género: La farmacocinética de tolterodina liberación inmediata y el metabolito 5-hidroximetilo no se ven influenciados por el género. La $C_{\text{máx}}$ media de tolterodina (1,6 $\mu\text{g/L}$ en los hombres frente a 2,2 $\mu\text{g/L}$ en mujeres) y el metabolito activo 5-hidroximetilo (2,2 $\mu\text{g/L}$ en los hombres frente a 2,5 $\mu\text{g/L}$ en mujeres) es similar en hombres y mujeres que reciben tolterodina de liberación inmediata 2 mg. Los valores medios de AUC de la tolterodina (6,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ en los hombres frente a 7,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ en mujeres) y el metabolito 5-hidroximetilo (10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ en los hombres frente a 11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ en mujeres) son también similares. La vida media de eliminación de tolterodina para hombres y mujeres es de 2.4 horas, y la vida media del metabolito 5-hidroximetilo es de 3.0 horas en mujeres y 3.3 horas en hombres.

Raza: Diferencias farmacocinéticas debidas a la raza no han sido establecidas.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal puede alterar significativamente la disposición de tolterodina de liberación inmediata y sus metabolitos. En un estudio realizado en pacientes con depuración de creatinina entre 10 y 30 mL/min, los niveles de tolterodina de liberación inmediata y del metabolito 5-hidroximetilo fueron aproximadamente 2-3 veces mayores en pacientes con insuficiencia renal que en voluntarios sanos. Los niveles de exposición de otros metabolitos de tolterodina (por ejemplo, ácido de tolterodina, ácido de tolterodina *N*-desalquilada, tolterodina *N*-desalquilada y tolterodina hidroxilada *N*-desalquilada) fueron significativamente mayores (10-30 veces) en pacientes con insuficiencia renal, en comparación con los voluntarios sanos. La dosis recomendada para pacientes con función renal significativamente reducida es tolterodina 1 mg dos veces al día (ver **PRECAUCIONES, General y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática puede alterar significativamente la disposición de tolterodina de liberación inmediata. En un estudio realizado en pacientes cirróticos, la vida media de eliminación de tolterodina de liberación inmediata fue más prolongada en los pacientes cirróticos (media, 7.8 horas) que en voluntarios sanos, jóvenes y ancianos (media de 2 a 4 horas). La depuración de tolterodina administrada por vía oral fue sustancialmente menor en los pacientes cirróticos (1.0 ± 1.7 L/h/kg) que en los voluntarios sanos (5.7 ± 3.8 L/h/kg). La dosis recomendada para pacientes con función hepática reducida significativamente es tolterodina 1 mg dos veces al día (ver **PRECAUCIONES, General y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Interacciones medicamentosas

Fluoxetina: La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un potente inhibidor de la actividad de CYP2D6. En un estudio para evaluar el efecto de la fluoxetina sobre la farmacocinética de tolterodina de liberación inmediata y sus metabolitos, se observó que la fluoxetina inhibe significativamente el metabolismo de tolterodina de liberación inmediata en los metabolizadores eficientes, lo que resulta en un incremento de 4.8 veces en el AUC de tolterodina. Hubo una disminución del 52% en la $C_{\text{máx}}$ y una disminución del 20% en el AUC del metabolito 5-hidroximetilo. Por lo tanto, la fluoxetina altera la farmacocinética en pacientes que de otro modo serían metabolizadores eficientes de tolterodina de liberación inmediata para asemejarse al perfil farmacocinético de los metabolizadores lentos. La suma de las concentraciones libres en suero de tolterodina de liberación inmediata y el metabolito 5-hidroximetilo es sólo un 25% más alto durante la interacción. No es necesario ajustar la dosis cuando DETRUSITOL y fluoxetina se co-administran.

Otros fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450: Tolterodina de liberación inmediata no produce interacciones clínicamente significativas con otros fármacos metabolizados por las principales enzimas CYP metabolizadoras

de fármacos. Los datos de interacción farmacológica *in vivo* muestran que la tolterodina de liberación inmediata no produce inhibición clínicamente relevante de CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 o 3A4, como lo demuestra su falta de influencia en los fármacos marcadores caféina, debrisoquina, S-warfarina y omeprazol. Los datos *in vitro* muestran que la tolterodina de liberación inmediata es un inhibidor competitivo de la CYP2D6 a concentraciones elevadas (K_i 1,05 μ M), mientras que la tolterodina de liberación inmediata, así como el metabolito 5-hidroximetilo carecen de un importante potencial inhibitorio sobre las otras isoenzimas.

Inhibidores del CYP3A4: El efecto de la dosis de 200 mg diarios de ketoconazol sobre la farmacocinética de tolterodina de liberación inmediata se estudió en 8 voluntarios sanos, todos los cuales eran metabolizadores lentos (ver **Farmacocinética, Variabilidad en el Metabolismo** para la discusión de los metabolizadores lentos). En presencia de ketoconazol, la $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC de tolterodina aumentaron por 2 y 2,5 veces, respectivamente. Basándose en estos resultados, otros inhibidores potentes del CYP3A, como otros antifúngicos azoles (por ejemplo, itraconazol, miconazol) o antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina) o ciclosporina o vinblastina también pueden provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de la tolterodina (ver **PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Warfarina: En voluntarios sanos, la coadministración de tolterodina de liberación inmediata 4 mg (2 mg dos veces al día) durante 7 días y una dosis única de warfarina 25 mg en el día 4 no tuvo efecto sobre el tiempo de protrombina, la supresión del Factor VII, o sobre la farmacocinética de la warfarina.

Anticonceptivos orales: Tolterodina de liberación inmediata 4 mg (2 mg dos veces al día) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de un anticonceptivo oral (etinil estradiol 30 μ g/150 μ g de levonorgestrel), como se demuestra mediante el monitoreo de etinil estradiol y levonorgestrel durante un ciclo de 2 meses en voluntarias sanas.

Diuréticos: La coadministración de tolterodina de liberación inmediata de hasta 8 mg (4 mg dos veces al día) por hasta 12 semanas con agentes diuréticos, tales como indapamida, hidroclorotiazida, triamtereno, bendroflumetiazida, clorotiazida, metilclorotiazida, o furosemida, no produjo ningún efecto electrocardiográfico (ECG) adverso.

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de 2 mg y 4 mg dos veces al día de tolterodina de liberación inmediata (IR) en el intervalo QT se evaluó en un estudio cruzado de cuatro vías, doble ciego, controlado con placebo y activo (moxifloxacin 400 mg una vez al día) en voluntarios hombres sanos (N=25) y mujeres (N=23) de entre 18 a 55 años. Los participantes del estudio [aproximadamente igual en representación de metabolizadores eficientes (EM) y metabolizadores lentos (PM)] de CYP2D6 completaron los períodos secuenciales de 4 días de dosificación con moxifloxacin 400 mg una vez al día, tolterodina 2 mg dos veces al día, tolterodina 4 mg dos veces al día, y el placebo. La dosis de 4 mg de tolterodina IR dos veces al día (dos veces la dosis máxima recomendada) fue elegida porque esta dosis resulta en exposición de tolterodina similar a la observada tras la coadministración de tolterodina 2 mg dos veces al día con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 (ver **PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas**). El intervalo QT fue medido durante un período de 12 horas después de la administración, incluyendo el tiempo de la concentración plasmática pico ($T_{m\acute{a}x}$) de tolterodina y en estado estable (Día 4 de dosificación).

La Tabla 2 resume el cambio medio desde el estado basal hasta el estado estable en el intervalo QT corregido (QTc) con relación al placebo al momento de las concentraciones pico de la tolterodina (1 hora) y moxifloxacin (2 horas). Tanto el método de Fridericia (QTcF) y un método específico de población (QTcP) se utilizaron para corregir el intervalo QT para la frecuencia cardíaca. No se conoce ningún método de corrección del intervalo QT que sea más válido que otros. El intervalo QT se midió de forma manual y con máquina, y los datos de ambos son presentados. El aumento medio de la frecuencia cardíaca asociada con una dosis de 4 mg/día de tolterodina en este estudio fue de 2,0 latidos/minuto y 6.3 latidos/minuto con 8 mg/día de tolterodina. El cambio en la frecuencia cardíaca con moxifloxacin fue de 0.5 latidos/minuto.

Tabla 2. Cambio medio (IC) en el QTc desde el estado basal hasta el estado estable (Día 4 de la dosis) en $T_{m\acute{a}x}$ (en relación al placebo)					
Fármaco/Dosis	N	QTcF (mseg) (manual)	QTcF (mseg) (máquina)	QTcP (mseg) (manual)	QTcP (mseg) (máquina)
Tolterodina	48	5.01	1.16	4.45	2.00

2 mg BID ¹		(0.28, 9.74)	(-2.99, 5.30)	(-0.37, 9.26)	(-1.81, 5.81)
Tolterodina 4 mg BID 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 QD 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 A T_{máx} de 1 hora, intervalo de confianza de 95%

² A T_{máx} de 2 horas, intervalo de confianza de 90%

³ El efecto en el intervalo QT con 4 días de administración de moxifloxacina en esta prueba QT puede ser mayor que lo observado típicamente en las pruebas QT de otros fármacos.

La razón de la diferencia entre la lectura manual y la de la máquina del intervalo QT no está clara.

El efecto del intervalo QT de tolterodina tabletas de liberación inmediata fue mayor para 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día. El efecto de tolterodina 8 mg/día no fue tan grande como el observado después de cuatro días de dosificación terapéutica con el control activo moxifloxacina. Sin embargo, los intervalos de confianza se superponen.

Se encontró que el efecto de tolterodina sobre el intervalo QT se correlaciona con la concentración plasmática de la tolterodina. Parecía haber un mayor aumento del intervalo QTc en metabolizadores lentos de CYP2D6 que en metabolizadores eficientes de CYP2D6 después del tratamiento de tolterodina en este estudio.

Este estudio no fue diseñado para hacer comparaciones estadísticas directas entre fármacos o niveles de dosis. No ha habido ninguna asociación de Torsade de Pointes en experiencia post-comercialización internacional con DETRUSITOL o DETRUSITOL SR (ver **PRECAUCIONES, Pacientes con prolongación QT congénita o adquirida**).

6. INDICACIONES Y USO

Las tabletas de DETRUSITOL están indicadas para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia y frecuencia.

7. CONTRAINDICACIONES

Las tabletas de DETRUSITOL están contraindicadas en pacientes con retención urinaria, retención gástrica o glaucoma no controlado de ángulo estrecho. DETRUSITOL también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a sus ingredientes o a fesoterodina fumarato en tabletas de liberación prolongada, que como DETRUSITOL, se metabolizan a 5-hidroxiometil tolterodina.

8. ADVERTENCIAS

Anafilaxia y angioedema que requieren hospitalización y tratamiento médico de emergencia han ocurrido con la primera o siguientes dosis de DETRUSITOL. En caso de dificultad para respirar, obstrucción de las vías respiratorias superiores o la caída de la presión arterial, DETRUSITOL debe ser discontinuado y brindarse la terapia apropiada de inmediato.

9. PRECAUCIONES

General

Riesgo de retención urinaria y retención gástrica: Las tabletas de DETRUSITOL deben administrarse con precaución en pacientes con obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical debido al riesgo de retención urinaria y a pacientes con trastornos gastrointestinales obstructivos, como la estenosis pilórica, debido al riesgo de retención gástrica (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Disminución de la motilidad gastrointestinal: DETRUSITOL, como otros fármacos antimuscarínicos, se debe utilizar con precaución en pacientes con disminución de la motilidad gastrointestinal.

Glaucoma de ángulo estrecho controlado: DETRUSITOL se debe utilizar con precaución en pacientes que están siendo tratados por glaucoma de ángulo estrecho.

Efectos en el sistema nervioso central (SNC): DETRUSITOL está asociado a efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central (SNC) que incluyen mareo y somnolencia (ver Reacciones adversas). Los pacientes deben ser supervisados en prevención de signos de efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central (SNC), en particular después de iniciado el tratamiento o al aumentar la dosis. Aconseje a los pacientes que no deben conducir u operar maquinaria pesada hasta que los efectos del medicamento hayan sido determinados. Si un paciente sufre efectos anticolinérgicos en el sistema nervioso central (SNC), debe considerarse la reducción de la dosis o dejar de administrar el medicamento.

Función hepática y renal reducida: Para pacientes con reducción significativa de la función hepática o renal, la dosis recomendada de DETRUSITOL es de 1 mg dos veces al día (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética en poblaciones especiales**).

Miastenia Gravis: DETRUSITOL se debe utilizar con precaución en pacientes con miastenia gravis, una enfermedad caracterizada por disminución de la actividad colinérgica en la unión neuromuscular.

Pacientes con prolongación QT congénita o adquirida

En un estudio sobre el efecto de las tabletas de tolterodina de liberación inmediata en el intervalo QT (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Electrofisiología cardíaca**), el efecto sobre el intervalo QT pareció superior a 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica), en comparación a 4 mg/día y fue más pronunciado en los metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6 que en los metabolizadores eficientes (EM). El efecto de tolterodina 8 mg/día no fue tan grande como el observado después de cuatro días de dosis terapéutica con el control activo de moxifloxacina. Sin embargo, los intervalos de confianza se superponen. Estas observaciones deben ser consideradas en la decisión clínica de prescribir DETRUSITOL para los pacientes con un historial conocida de prolongación del intervalo QT o pacientes que están tomando medicamentos antiarrítmicos de Clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) (ver **PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas**). No ha habido ninguna asociación de Torsade de Pointes en la experiencia post-comercialización internacional con DETRUSITOL o DETRUSITOL SR.

Información para los pacientes

Los pacientes deben ser informados de que los agentes antimuscarínicos como DETRUSITOL puede producir los siguientes efectos: visión borrosa, mareos o somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos de actuar con cautela en las decisiones de participar en actividades potencialmente peligrosas hasta que los efectos de los fármacos hayan sido determinados.

Interacciones farmacológicas

Inhibidores de CYP3A4: El ketoconazol, un inhibidor de la enzima CYP3A4 metabolizadora del fármaco, aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de la tolterodina cuando se coadministró a los participantes que eran metabolizadores lentos (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Variabilidad en el Metabolismo e Interacciones medicamentosas**). Para los pacientes tratados con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4, tales como antifúngicos azoles (por ejemplo, itraconazol, miconazol) o antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina) o ciclosporina o vinblastina, la dosis recomendada de DETRUSITOL es 1 mg dos veces al día (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Interacciones farmacológicas - Pruebas de laboratorio

Las interacciones entre tolterodina y las pruebas de laboratorio no han sido estudiadas.

Carcinogénesis, Mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad con tolterodina se llevaron a cabo en ratones y ratas. A la dosis máxima tolerada en los ratones (30 mg/kg/día), ratas hembras (20 mg/kg/día), y ratas machos (30 mg/kg/día), los valores de AUC obtenidos para tolterodina fueron 355, 291 y 462 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$, respectivamente. En comparación, el valor de AUC humano para una dosis de 2 mg administrada dos veces al día se estima en 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$. Así, la exposición de tolterodina en los estudios de carcinogénesis fue de 9 a 14 veces superior a la esperada en seres humanos. No se encontró aumento de los tumores en ratones o ratas.

No se detectaron efectos mutagénicos de tolterodina en una serie de pruebas *in vitro*, incluyendo los ensayos de mutación bacteriana (prueba de Ames) en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* y en dos cepas de *Escherichia coli*, un ensayo de mutación genética en células de linfoma de ratón L5178Y y pruebas de aberración cromosómica en linfocitos humanos. Tolterodina también fue negativa *in vivo* en la prueba de micronúcleo de médula ósea en el ratón.

En ratones hembra tratados durante 2 semanas antes del apareamiento y durante la gestación con 20 mg/kg/día (correspondiente al valor de AUC de alrededor de 500 µg•h/L), no se observaron efectos sobre el desempeño reproductivo ni la fertilidad. Con base en los valores de AUC, la exposición sistémica fue alrededor de 15 veces mayor en los animales que en seres humanos. En ratones machos, una dosis de 30 mg/kg/día no indujo ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Embarazo

Tolterodina, administrado a dosis orales de 20 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces la exposición humana), no mostraron anomalías o malformaciones en los ratones. Cuando se administra a dosis de 30 a 40 mg/kg/día, la tolterodina ha demostrado ser embrio-letal, reducir el peso fetal y aumentar la incidencia de anomalías fetales (paladar hendido, anomalías digitales, hemorragia intra-abdominal y varias anomalías en el esqueleto, principalmente reducción de la osificación) en ratones. Con estas dosis, los valores de AUC fueron aproximadamente 20 - 25 veces más altos que en los seres humanos. Los conejos tratados por vía subcutánea a una dosis de 0,8 mg/kg/día alcanzaron un AUC de 100 µg•h/L, que es aproximadamente 3 veces superior al que resulta de la dosis humana. Esta dosis no resultó en ninguna embriotoxicidad o teratogenicidad. No existen estudios de tolterodina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, DETRUSITOL debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Madres durante la lactancia

Tolterodina se excreta en la leche en ratones. Las crías de ratones hembras tratadas con tolterodina 20 mg/kg/día durante el período de lactancia presentan una reducción ligera de ganancia de peso corporal. La descendencia recuperó el peso durante la fase de maduración. No se sabe si la tolterodina se excreta en la leche humana; por lo tanto, no se debe administrar DETRUSITOL durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o descontinuar DETRUSITOL en madres lactantes.

Uso Pediátrico

La eficacia en la población pediátrica no se ha demostrado.

Dos estudios pediátricos fase 3 de 12 semanas, randomizados, controlados con placebo, doble ciego, se realizaron con tolterodina de liberación prolongada (DETRUSITOL SR) cápsulas. Un total de 710 pacientes pediátricos (486 en DETRUSITOL SR y 224 con placebo) con edades entre 5-10 años con frecuencia urinaria e incontinencia urinaria de urgencia fueron estudiados. El porcentaje de pacientes con infecciones del tracto urinario fue mayor en los pacientes tratados con DETRUSITOL SR (6,6%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (4,5%). Se produjo comportamiento agresivo, anormal y de hiperactividad y trastornos de atención en el 2,9% de los niños tratados con DETRUSITOL SR en comparación con el 0,9% de los niños tratados con placebo.

Uso geriátrico

De los 1120 pacientes que fueron tratados en los cuatro estudios clínicos de Fase 3, de 12 semanas de DETRUSITOL, 474 (42%) tenían 65 a 91 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre los pacientes mayores y jóvenes (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética en Poblaciones especiales**).

10. REACCIONES ADVERSAS

El programa de ensayos clínicos de Fase 2 y 3 para DETRUSITOL tabletas incluyó 3071 pacientes que fueron tratados con DETRUSITOL (N=2133) o placebo (N=938). Los pacientes fueron tratados con 1, 2, 4 u 8 mg/día durante un máximo de 12 meses. No fueron identificadas diferencias en el perfil de seguridad de tolterodina en base a edad, sexo, raza o el metabolismo.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a DETRUSITOL 2 mg dos veces al día en 986 pacientes y a placebo en 683 pacientes expuestos durante 12 semanas en cinco estudios clínicos controlados de Fase 3. Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos

clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos, sin embargo, proporciona una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el uso del fármaco y las tasas de aproximación.

Sesenta y seis por ciento de los pacientes que recibieron DETRUSITOL 2 mg dos veces al día informaron eventos adversos en comparación con 56% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos adversos más comunes reportados por los pacientes que reciben DETRUSITOL fueron boca seca, dolor de cabeza, estreñimiento, vértigo/mareos y dolor abdominal. Boca seca, estreñimiento, visión anormal (anomalías de acomodación), retención urinaria y xeroftalmía son efectos secundarios esperados de los fármacos antimuscarínicos.

Boca seca fue el evento adverso más frecuentemente informado por pacientes tratados con DETRUSITOL 2 mg dos veces al día en los estudios clínicos de Fase 3, que ocurrieron en el 34.8% de los pacientes tratados con DETRUSITOL y el 9.8% de los pacientes tratados con placebo. Uno por ciento de los pacientes tratados con DETRUSITOL discontinuó el tratamiento debido a la sequedad de boca.

La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue mayor durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Siete por ciento de los pacientes tratados con DETRUSITOL 2 mg dos veces al día suspendió el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con 6% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos adversos más comunes que provocaron la discontinuación de DETRUSITOL fueron mareos y dolor de cabeza.

Tres por ciento de los pacientes tratados con DETRUSITOL 2 mg dos veces al día reportaron un evento adverso serio frente a un 4% de los pacientes tratados con placebo. No se han demostrado cambios importantes en el ECG en el QT y QTc en pacientes de estudios clínicos tratados con DETRUSITOL 2 mg dos veces al día. La Tabla 3 enumera los eventos adversos reportados en el 1% o más de los pacientes tratados con DETRUSITOL 2 mg dos veces al día en los estudios de 12 semanas. Los eventos adversos se presentan independientemente de la causalidad.

Tabla 3. Incidencia* (%) de eventos adversos que superan la tasa de placebo e informados en >1% de pacientes tratados con DETRUSITOL Tabletas (2 mg dos veces al día) en estudios clínicos de fase 3 de 12 semanas.

Sistema corporal	Eventos adversos	% DETRUSITOL N=986	% Placebo N=683
Nervioso autónomo	Acomodación anormal	2	1
	Boca seca	35	10
General	Dolor de pecho	2	1
	Fatiga	4	3
	Dolor de cabeza	7	5
	Síntomas pseudo-gripales	3	2
Nervioso central/ periférico	Vértigo/ mareos	5	3
Gastrointestinal	Dolor abdominal	5	3
	Estreñimiento	7	4
	Diarrea	4	3
	Dispepsia	4	1
Urinario	Disuria	2	1
Piel/Anexos	Piel seca	1	0
Musculoesquelético	Artralgia	2	1
Visión	Xeroftalmia	3	2
Psiquiátrico	Somnolencia	3	2
Metabólico /nutricional	Ganancia de peso	1	0
Mecanismo de resistencia	Infección	1	0

*en el número entero más cercano.

Vigilancia post-comercialización

Los siguientes eventos han sido reportados en asociación con el uso de tolterodina en la experiencia post-comercialización mundial:

General: anafilaxis y angioedema; *Cardiovascular:* taquicardia, palpitaciones, edema periférico, *Nervioso central/periférico:* confusión, desorientación, deterioro de memoria, alucinaciones.

Los informes de empeoramiento de los síntomas de la demencia (por ejemplo, confusión, desorientación, delirio) se han reportado después del inicio de la terapia de tolterodina en pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Debido a que estos eventos son reportados de manera espontánea a partir de la experiencia posterior a la comercialización mundial, la frecuencia de eventos y el papel de la tolterodina en su causalidad no se puede determinar de manera fiable.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe.

11. SOBREDOSIS

Un niño de 27 meses de edad que ingirió 5-7 tabletas de DETRUSITOL 2 mg fue tratado con una suspensión de carbón activado y fue hospitalizado durante la noche con síntomas de boca seca. El niño se recuperó completamente.

Manejo de la sobredosis

La sobredosis de DETRUSITOL puede potencialmente resultar en efectos anticolinérgicos centrales severos y debe ser tratada de manera apropiada.

La monitorización del ECG se recomienda en caso de sobredosis. En perros, se observaron cambios en el intervalo QT (ligera prolongación del 10% al 20%) en dosis supra-farmacológicas de 4.5 mg/kg, que es aproximadamente 68 veces superior a la dosis humana recomendada. En los ensayos clínicos de voluntarios normales y pacientes, se observó prolongación del intervalo QT con la tolterodina de liberación inmediata de dosis de hasta 8 mg (4 mg dos veces al día) y no se evaluaron dosis más altas (ver **PRECAUCIONES, Pacientes con prolongación QT congénita o adquirida**).

12. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de DETRUSITOL Tabletas es 2 mg dos veces al día. La dosis puede ser reducida a 1 mg dos veces al día según la respuesta y la tolerabilidad individual. Para los pacientes con función hepática o renal reducida significativamente o que están tomando medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A4, la dosis recomendada de DETRUSITOL es de 1 mg dos veces al día (ver **PRECAUCIONES, General, PRECAUCIONES, Reducción de la función hepática y renal, y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas**).

13. DATOS FARMACÉUTICOS

13.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, Fosfato de calcio dibásico dihidratado, Glicolato sódico de almidón (Tipo B), Estearato de magnesio, Sílice coloidal anhidro, Hipromelosa, Ácido esteárico, Dióxido de titanio (E171)

13.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

13.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

13.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

13.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_LAB-0257-11.0_08Nov2016_v2