



DETRUSITOL SR[®]
(*Tolterodina L Tartrato*)
Cápsulas de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

DETRUSITOL SR[®] 4 mg cápsulas de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada de DETRUSITOL SR[®] 4 mg contiene 4 mg de Tolterodina L-Tartrato.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada.

5. INDICACIONES Y USO

DETRUSITOL SR cápsula de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia urinaria y frecuencia urinaria.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Información de dosificación

La dosis recomendada de DETRUSITOL SR cápsula de liberación prolongada es 4 mg una vez al día con agua y tomada entera. La dosis de tolterodina puede reducirse a 2 mg al día en base a la respuesta y tolerabilidad individual, sin embargo, se dispone de información de eficacia limitada para tolterodina cápsulas de liberación prolongada de 2 mg.

6.2 Ajuste de dosis en poblaciones específicas

Para pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderado (Child Pugh Clase A o B) o deterioro severo de la función renal (CCr 10-30 mL/min), la dosis recomendada de tolterodina cápsulas de liberación prolongada es 2 mg una vez al día. DETRUSITOL SR no está recomendado para uso en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Child Pugh Clase C). No se han estudiado pacientes con CCr <10 mL/min y no se recomienda el uso de DETRUSITOL SR en esta población [*ver Advertencias y Precauciones (8.6) y Uso en poblaciones específicas (11.5, 11.6)*].

6.3 Ajuste de la dosis en presencia de fármacos concomitantes

Para los pacientes que están tomando fármacos que son inhibidores potentes de CYP3A4 [por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, ritonavir], la dosis recomendada de tolterodina es 2 mg una vez al día [*ver Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

7. CONTRAINDICACIONES

DETRUSITOL SR está contraindicado en pacientes con retención urinaria, retención gástrica, o glaucoma

de ángulo estrecho no controlado. DETRUSITOL SR también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a sus ingredientes, o fumarato de fesoterodina tabletas de liberación prolongada que como el DETRUSITOL SR, son metabolizados a 5 – hidroximetil tolterodina [ver Advertencias y Precauciones (8.2, 8.3, 8.4)].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Angioedema

Se ha producido anafilaxia y angioedema que requirieron hospitalización y tratamiento médico de emergencia, con la primera o las dosis subsecuentes de DETRUSITOL SR. En caso de que se presente dificultad para respirar, obstrucción de las vías respiratorias superiores o caída de la presión arterial, DETRUSITOL SR debe ser descontinuado y proveerse rápidamente una terapia apropiada.

8.2 Retención urinaria

Administrar DETRUSITOL SR cápsula de liberación prolongada con precaución a pacientes con una obstrucción clínicamente significativa del flujo de salida de la vejiga debido al riesgo de retención urinaria [ver Contraindicaciones (7)].

8.3 Trastornos gastrointestinales

Administrar DETRUSITOL SR con precaución en pacientes con trastornos de obstrucción gastrointestinal debido al riesgo de retención gástrica.

DETRUSITOL SR, al igual que otros medicamentos antimuscarínicos, puede disminuir la motilidad gastrointestinal y debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones asociadas con disminución de la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, atonía intestinal) [ver Contraindicaciones (7)].

8.4 Glaucoma de ángulo estrecho controlado

Administrar DETRUSITOL SR con precaución en pacientes tratados por glaucoma de ángulo estrecho [ver Contraindicaciones (7)].

8.5 Sistema nervioso central

DETRUSITOL SR 4 mg está asociado con efectos anticolinérgicos del sistema nervioso central (SNC) [ver Reacciones Adversas (9.2)], incluyendo mareos y somnolencia [ver Reacciones Adversas (9.1)]. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de efectos anticolinérgicos del SNC, particularmente después de comenzar el tratamiento o aumentar la dosis. Aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del medicamento. Si un paciente experimenta efectos anticolinérgicos en el SNC, se debe considerar la reducción de la dosis o suspensión del medicamento.

8.6 Deterioro de la función hepática

La depuración de tolterodina de liberación inmediata administrada oralmente fue sustancialmente menor en pacientes con cirrosis que en voluntarios sanos. Para los pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderado (Child Pugh Clase A o B), la dosis recomendada para tolterodina capsulas de liberación prolongada es de 2 mg una vez al día. No se recomienda utilizar DETRUSITOL SR en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Child Pugh Clase C) [ver Dosis y Administración (6.2) y Uso en poblaciones específicas (11.5)].

8.7 Deterioro de la función renal

El deterioro de la función renal puede alterar significativamente la disposición de tolterodina y sus metabolitos. La dosis de tolterodina cápsulas de liberación prolongada debe reducirse a 2 mg una vez al día en pacientes con deterioro severo de la función renal (CCr: 10-30 mL/min). Los pacientes con CCr<10 mL/min no han sido estudiados y no se recomienda utilizar DETRUSITOL SR en esta población [ver Dosis y Administración (6.2) y Uso en población específicas (11.7)].

8.8 Miastenia gravis

Administrar DETRUSITOL SR con precaución en pacientes con miastenia gravis, una enfermedad

caracterizada por la disminución de la actividad colinérgica en la unión neuromuscular.

8.9 Uso en pacientes con prolongación QT congénita o adquirida

En un estudio sobre el efecto de las tabletas de tolteterodina de liberación inmediata en el intervalo QT [ver *Farmacología Clínica (13.2)*], el efecto en el intervalo QT pareció superior a 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día y fue más pronunciado en los metabolizadores lentos (PM, por sus siglas en inglés) de CYP2D6 que los metabolizadores eficientes (EMs, por sus siglas en inglés). El efecto de tolteterodina 8 mg/día no fue tan grande como aquél observado después de cuatro días de dosis terapéutica con el control activo moxifloxacina. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.

Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas para prescribir DETRUSITOL SR a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o pacientes que estén tomando medicaciones antiarrítmicas Clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). No ha habido asociación de Torsade de Pointes en la experiencia internacional posterior a la comercialización con DETRUSITOL o DETRUSITOL SR.

9. REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente a las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

9.1 Experiencia en los ensayos clínicos

La eficacia y seguridad de DETRUSITOL SR en cápsula de liberación prolongada se evaluó en 1073 pacientes (537 asignados a DETRUSITOL SR, 536 asignados al placebo) que fueron tratados con 2, 4, 5 u 8 mg/día por hasta 15 meses. Éstos incluyeron un total de 1012 pacientes (505 aleatorizados a DETRUSITOL SR 4 mg una vez al día y 507 aleatorizados al placebo) enrolados en un estudio de seguridad y eficacia clínica de 12 semanas, en doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado.

Se informaron eventos adversos en el 52% (n=263) de los pacientes que recibieron DETRUSITOL SR y en el 49% (n=247) de los pacientes que recibieron placebo. Los eventos adversos más comunes informados por los pacientes que recibieron DETRUSITOL SR fueron sequedad bucal, cefalea, estreñimiento y dolor abdominal. El evento adverso informado más frecuentemente por los pacientes tratados con DETRUSITOL SR fue sequedad bucal que se produjo en el 23.4% de los pacientes tratados con DETRUSITOL SR y el 7.7% de los pacientes tratados con placebo. Sequedad bucal, estreñimiento, visión anormal (anormalidades de acomodación), retención urinaria y ojos secos son efectos secundarios esperados de los agentes antimuscarínicos. El 1.4% (n=7) de los pacientes que recibieron DETRUSITOL SR y el 3.6% (n=18) de los pacientes que recibieron placebo informaron un evento adverso grave.

La Tabla 1 detalla los eventos adversos, independientemente de la causalidad, que se informaron en el estudio de 12 semanas, controlado con placebo, en doble ciego, aleatorizado con una incidencia superior al placebo y superior o igual al 1% de los pacientes tratados con DETRUSITOL SR 4 mg una vez al día.

Tabla 1. Incidencia* (%) de eventos adversos que superan la tasa de placebo e informados en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con DETRUSITOL SR (4 mg al día) en un ensayo clínico, de fase 3, de 12 semanas

Sistema corporal	Evento adverso	% DETRUSITOL SR n=505	% Placebo n=507
Nervioso autónomo	Boca seca	23	8
General	Cefalea	6	5
	Fatiga	2	1
Nervioso Central/Periférico	Mareos	2	1
Gastrointestinal	Estreñimiento	6	4

	Dolor abdominal	4	2
	Dispepsia	3	1
Visión	Xeroftalmia	3	2
	Visión anormal	1	0
Psiquiátrico	Somnolencia	3	2
	Ansiedad	1	0
Respiratorio	Sinusitis	2	1
Urinario	Disuria	1	0

* en el número entero más cercano

La frecuencia de discontinuación debido a eventos adversos fue la más alta durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Porcentajes similares de pacientes tratados con DETRUSITOL SR o placebo discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. La sequedad bucal fue el evento adverso más común que condujo a la discontinuación del tratamiento entre los pacientes que recibían DETRUSITOL SR [n=12 (2.4%) frente al placebo n=6 (1.2%)].

9.2 Experiencia de comercialización

Se han informado los siguientes eventos en asociación con el uso de tolterodina en la experiencia mundial posterior a la comercialización:

General: anafilaxis y angioedema; Cardiovascular: taquicardia, palpitaciones, edema periférico; Gastrointestinal: diarrea; Sistema nervioso central/ periférico: confusión, desorientación, problemas de memoria, alucinaciones.

Se han reportado informes de empeoramiento de los síntomas de demencia (por ejemplo, confusión, desorientación, delirios) después de iniciada la terapia de tolterodina en pacientes que tomaban inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Debido a que estos eventos informados espontáneamente provienen de la experiencia global posterior a la comercialización, la frecuencia de eventos y el papel de tolterodina en su causa no se pueden determinar de manera confiable.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Inhibidores potentes de CYP2D6

La fluoxetina, un potente inhibidor de la actividad de CYP2D6, inhibió significativamente el metabolismo de tolterodina de liberación inmediata en los metabolizadores eficientes de CYP2D6, resultando en un incremento de 4.8 veces en el ABC de tolterodina. Hubo una disminución del 52% en la C_{max} y una disminución del 20% en el ABC de tolterodina 5-hidroximetilo (5-HMT), el metabolito farmacológicamente activo de tolterodina [ver *Farmacología Clínica (13.1)*]. Las sumas de las concentraciones séricas libres de tolterodina y 5-HMT son sólo un 25% más altas durante la interacción. No se requiere un ajuste de dosis cuando tolterodina y fluoxetina se administran conjuntamente [ver *Farmacología Clínica (13.3)*].

10.2 Inhibidores potentes de CYP3A4

Ketoconazol (200 mg al día), un inhibidor potente de CYP3A4 aumentó la C_{max} y ABC promedio de tolterodina en 2 y 2.5 veces, respectivamente, en los metabolizadores lentos de CYP2D6.

Para los pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores de CYP3A4 potentes como itraconazol, claritromicina o ritonavir, la dosis recomendada de tolterodina es 2 mg una vez al día [ver *Dosis y Administración (6.2)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

10.3 Otras Interacciones

No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando tolterodina se coadministró con warfarina, con un medicamento anticonceptivo oral combinado que contiene etinil estradiol y levonorgestrel o con diuréticos [ver *Farmacología Clínica (13.3)*].

10.4 Otros fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450

Los datos de interacción farmacológica *in vivo* muestran que la tolterodina de liberación inmediata no resulta en la inhibición clínicamente relevante de CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19 o 3A4, según se evidenció por la falta de influencia en los fármacos marcadores cafeína, debrisoquina, S-warfarina y omeprazol [ver *Farmacología Clínica (13.3)*].

10.5 Interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio

No se han estudiado las interacciones entre tolterodina y las pruebas de laboratorio.

10.6 Otros anticolinérgicos

El uso concomitante de DETRUSITOL SR con otros agentes anticolinérgicos (antimuscarínicos) puede aumentar la frecuencia y/o severidad de sequedad bucal, estreñimiento, visión borrosa, somnolencia y otros efectos farmacológicos anticolinérgicos.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles con el uso de DETRUSITOL SR en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de tolterodina y su metabolito 5-HMT a ratones hembras preñadas durante la organogénesis no produjo resultados adversos en el desarrollo a dosis de aproximadamente 9 a 12 veces la exposición clínica a una dosis de 20 mg/kg/día; sin embargo, dosis más altas produjeron resultados adversos en el desarrollo (ver *Datos*).

En la población general de los EE. UU., la tasa de antecedentes estimada de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

No se observaron anomalías ni malformaciones después de la administración oral de tolterodina a ratones hembras preñadas durante la organogénesis a aproximadamente 9-12 veces la exposición clínica a los componentes farmacológicamente activos de DETRUSITOL SR (en base al ABC de tolterodina y su metabolito 5-HMT a una dosis de 20 mg/kg/día). A 14-18 veces la exposición clínica (dosis de 30 a 40 mg/kg/día) en ratones, la tolterodina ha demostrado ser embrioletal y redujo el peso fetal y aumentó la incidencia de anomalías fetales (paladar hendido, anomalías digitales, hemorragia intra-abdominal y diversas anomalías esqueléticas, especialmente reducción de la osificación). Las conejas preñadas tratadas subcutáneamente aproximadamente 0.3-2.5 veces la exposición clínica (dosis de 0.8 mg/kg/día) no mostraron ninguna embriotoxicidad o teratogenicidad. No hay estudios de tolterodina en mujeres embarazadas.

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de tolterodina o su metabolito 5-HMT en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. En base a datos limitados, tolterodina se excreta en la leche en ratones en pequeñas cantidades (ver *Datos*). El desarrollo y los beneficios para la

salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de DETRUSITOL SR y cualquier posible efecto adverso en el lactante por DETRUSITOL SR o por la afección materna subyacente.

Datos de animales

El uso de tolterodina radiomarcada en ratones hembras preñadas produjo relaciones leche: plasma que oscilaron entre 0.0 y 0.7.

11.3 Uso pediátrico

La eficacia de DETRUSITOL SR no se ha establecido en pacientes pediátricos.

No se estableció la eficacia en dos estudios de 12 semanas, en doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados que reclutaron a 710 pacientes pediátricos (486 en DETRUSITOL SR, 224 en placebo) de 5-10 años de edad con frecuencia urinaria e incontinencia urinaria de urgencia. 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 e hiperactivo y trastornos de atención en 2.9% de los niños tratados con DETRUSITOL SR en comparación con 0.9% de niños tratados con placebo.

11.4 Uso geriátrico

No se observaron diferencias generales respecto a seguridad entre los pacientes mayores y jóvenes tratados con tolterodina.

En estudios de dosis múltiple en los cuales se administró tolterodina de liberación inmediata de 4 mg (2 mg dos veces al día), las concentraciones en suero de tolterodina y de 5-HMT fueron similares en voluntarios sanos adultos mayores (de 64 hasta 80 años) y voluntarios jóvenes sanos (menores de 40 años). En otro estudio clínico, los voluntarios adultos mayores (de 71 a 81 años) recibieron tolterodina de liberación inmediata de 2 o 4 mg (1 o 2 mg dos veces al día). Las concentraciones en suero promedio de tolterodina y 5-HMT en estos voluntarios adultos mayores fueron aproximadamente 20% y 50% más altas, respectivamente, que las concentraciones informadas en voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no se observaron diferencias generales en la seguridad entre los pacientes mayores y jóvenes con tolterodina en los estudios clínicos controlados, de 12 semanas de Fase 3; por ende, no se recomienda ningún ajuste de dosis de tolterodina para pacientes adultos mayores.

11.5 Deterioro de la función renal

El deterioro de la función 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 y 5-HMT fueron aproximadamente 2-3 veces más altos en pacientes con deterioro de la función renal que en voluntarios sanos. Los niveles de exposición de otros metabolitos de tolterodina (por ejemplo, ácido de tolterodina, ácido de tolterodina N-desalquilado, tolterodina N-desalquilada e hidroxil tolterodina N-desalquilada) fueron significativamente más altos (10-30 veces) en pacientes con deterioro de la función renal en comparación con voluntarios sanos. La dosis recomendada para los pacientes con deterioro de la función renal severo (CCr: 10-30 mL/min) es tolterodina 2 mg al día. Los pacientes con CCr < 10 mL/min no han sido estudiados y el uso de DETRUSITOL SR en esta población no es recomendado [ver *Dosis y Administración* (6.2) y *Advertencias y Precauciones* (8.6)]. DETRUSITOL SR no ha sido estudiado en pacientes con deterioro de la función renal leve a moderada [CCr 30-80 mL/min].

11.6 Deterioro de la función hepática

El deterioro de la función hepática puede alterar significativamente la disposición de tolterodina de liberación inmediata. En un estudio de tolterodina de liberación inmediata realizado en pacientes con

cirrosis (Child Pugh Clase A y B), la vida media de eliminación de tolterodina de liberación inmediata fue más prolongada en pacientes cirróticos (media, 7.8 horas) que en voluntarios sanos, jóvenes y adultos mayores (promedio, 2 a 4 horas). La depuración de tolterodina de liberación inmediata administrada oralmente fue sustancialmente menor en pacientes cirróticos (1.0 ± 1.7 L/h/kg) que en voluntarios sanos (5.7 ± 3.8 L/h/kg). La dosis recomendada para pacientes con deterioro de la función hepática leve a moderado (Child Pugh Clase A o B) es tolterodina 2 mg una vez al día. DETRUSITOL SR no se recomienda para utilizarse en pacientes con deterioro severo de la función hepática (Child Pugh Clase C) [ver Dosis y Administración (6.2) y Advertencias y Precauciones (8.4)].

12. SOBREDOSIS

La sobredosis con DETRUSITOL SR cápsula de liberación prolongada puede resultar potencialmente en efectos anticolinérgicos centrales severos y debe tratarse adecuadamente.

Se recomienda el monitoreo de ECG en caso de sobredosis. En perros, se observaron cambios en el intervalo QT (prolongación ligera de 10% a 20%) a una dosis supra farmacológica de 4.5 mg/kg que es alrededor de 68 veces más alta que la dosis humana recomendada. En ensayos clínicos de voluntarios normales y pacientes, se observó prolongación del intervalo QT con tolterodina de liberación inmediata a dosis de hasta 8 mg (4 mg dos veces al día) y no se evaluaron dosis más altas [ver Advertencias y Precauciones (8.9) y Farmacología Clínica (13.2)].

Un niño de 27 meses de edad que ingirió 5 a 7 tabletas de 2 mg de tolterodina de liberación inmediata fue tratado con una suspensión de carbón activado y fue hospitalizado durante una noche con síntomas de sequedad bucal. El niño se recuperó por completo.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

La tolterodina actúa como un antagonista competitivo de acetilcolina en los receptores muscarínicos postganglionares. Tanto la contracción de la vejiga urinaria como la salivación se realizan a través de receptores muscarínicos colinérgicos.

Después de la administración oral, tolterodina se metaboliza en el hígado, resultando en la formación de 5-hidroximetil tolterodina (5-HMT), el metabolito farmacológicamente activo principal. El metabolito 5-HMT, que presenta una actividad antimuscarínica similar a aquella de tolterodina, contribuye significativamente al efecto terapéutico. La tolterodina y 5-HMT muestran una alta especificidad para los receptores muscarínicos, ya que ambos poseen una actividad o afinidad mínimas para otros receptores de neurotransmisores y otros objetivos celulares potenciales, como los canales de calcio.

13.2 Farmacodinámica

La tolterodina tiene un efecto pronunciado en la función de la vejiga. Los efectos en los parámetros urodinámicos antes y 1 y 5 horas después de una dosis única de 6.4 mg de tolterodina de liberación inmediata se determinaron en voluntarios sanos. Los efectos principales de tolterodina a 1 y 5 horas fueron un incremento en la orina residual, reflejando un vaciado incompleto de la vejiga y una disminución en la presión del músculo detrusor. Estos hallazgos son consistentes con una acción antimuscarínica en el tracto urinario inferior.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de 2 mg dos veces al día y 4 mg dos veces al día de las tabletas de tolterodina de liberación inmediata (tolterodina IR, por sus siglas en inglés) en el intervalo QT en un estudio de 4 vías, cruzadas, en doble ciego, controlado con placebo y activo (moxifloxacina 400 mg cada día) en voluntarios sanos hombres (N=25) y mujeres (N=23) de 18-55 años de edad. Los participantes del estudio [aproximadamente igual representación de metabolizadores efectivos de CYP2D6 (EMs) y metabolizadores lentos (PM)] completaron períodos de 4 días secuenciales de administración con moxifloxacina 400 mg

cada día, tolterodina 2 mg dos veces al día, tolterodina 4 mg dos veces al día y placebo. La dosis de 4 mg dos veces al día de tolterodina IR (dos veces la dosis recomendada más alta) fue elegida debido a que esta dosis resulta en una exposición a tolterodina similar a aquella observada tras la coadministración de tolterodina 2 mg dos veces al día con inhibidores de CYP3A4 potentes en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 [ver *Interacciones Medicamentosas (10.2)*]. Se midió el intervalo QT durante un período de 12 horas después de la dosificación, incluyendo el tiempo de concentración plasmática máxima (T_{max}) de tolterodina y en estado estacionario (Día 4 de administración).

La Tabla 2 resume el cambio medio desde el estado basal hasta el estado estacionario en el intervalo QT corregido (QT_c) en relación con el placebo al momento de las concentraciones pico de tolterodina (1 hora) y moxifloxacin (2 horas). El método de Fridericia (QT_cF) y un método específico de la población (QT_cP) se utilizó para corregir el intervalo QT para la frecuencia cardíaca. No se conoce que un método de corrección de QT sea más válido que los otros. El intervalo QT se midió manualmente y mediante una máquina y se presentan los datos de ambos. El incremento medio de la frecuencia cardíaca asociado con una dosis de 4 mg/día de tolterodina en este estudio fue 2 latidos/minuto y 6.3 latidos/minuto con 8 mg/día de tolterodina. El cambio en la frecuencia cardíaca con moxifloxacin fue 0.5 latidos/minuto.

Tabla 2. Cambio medio (CI) en QT_c desde el estado basal al estado estacionario (Día 4 de la administración) al T_{max} (relativo al placebo)

Fármaco /dosis	N	QT_cF (mseg) (manual)	QT_cF (mseg) (máquina)	QT_cP (mseg) (manual)	QT_cP (mseg) (máquina)
Tolterodina 2 mg BID*	48	5.01 (0.28, 9.74)	1.16 (-2.99, 5.30)	4.45 (-0.37, 9.26)	2.00 (-1.81, 5.81)
Tolterodina 4 mg BID*	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)
Moxifloxacin 400 mg QD†	45	19.26‡ (15.49, 23.03)	8.90 (4.77, 13.03)	19.10‡ (15.32, 22.89)	9.29 (5.34, 13.24)

* Al T_{max} de 1 hora; intervalo de confianza de 95%

† Al T_{max} de 2 horas; intervalo de confianza de 90%

‡ El efecto en el intervalo QT con 4 días de administración de moxifloxacin en esta prueba QT puede ser superior que el típicamente observado en las pruebas QT de otros fármacos.

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

El efecto QT de las tabletas de tolterodina de liberación inmediata pareció superior 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 aquel observado después de cuatro días de dosificación terapéutica con el control activo moxifloxacin. Sin embargo, los intervalos de confianza se superpusieron.

Se encontró que el efecto de tolterodina en el intervalo QT se correlaciona con la concentración en plasma de tolterodina. Pareció haber un incremento mayor en el intervalo QT_c en los metabolizadores lentos de CYP2D6 que en los metabolizadores eficientes de CYP2D6 después del tratamiento con tolterodina en este estudio.

Este estudio no fue diseñado para realizar comparaciones estadísticas directas entre los fármacos o niveles de dosis. No ha habido asociación de Torsade de Pointes en la experiencia posterior a la comercialización a nivel internacional con DETRUSITOL SR [ver *Advertencias y Precauciones (8.7)*].

13.3 Farmacocinética

Absorción: En un estudio con solución de ^{14}C -tolterodina en voluntarios sanos que recibieron una dosis oral de 5 mg, se absorbió al menos 77% de la dosis marcada radioactivamente. La C_{max} y área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) determinadas después de la administración de tolterodina de liberación inmediata son proporcionales a la dosis en el rango de 1 a 4 mg. En base a la suma de las concentraciones

séricas libres de tolterodina y 5-HMT (“fracción activa”), el ABC de tolterodina de liberación prolongada de 4 mg al día es equivalente a tolterodina de liberación inmediata de 4 mg (2 mg bid). Los niveles de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de tolterodina de liberación prolongada están alrededor de 75% y 150% de la tolterodina de liberación inmediata, respectivamente. Las concentraciones en suero máximas de tolterodina de liberación prolongada se observan 2 a 6 horas después de la administración de la dosis.

Efecto de los alimentos: no existe un efecto de los alimentos en la farmacocinética de tolterodina de liberación prolongada.

Distribución: La tolterodina tiene un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, principalmente α_1 -glucoproteína ácida. Las concentraciones libres de tolterodina promedian el $3.7\% \pm 0.13\%$ dentro del rango de concentración alcanzado en los estudios clínicos. 5-HMT no está unido en gran medida a las proteínas, con concentraciones de fracción libre que promedian el $36\% \pm 4.0\%$. La proporción sangre a suero de tolterodina y 5-HMT promedia 0.6 y 0.8, respectivamente, indicando que estos compuestos no se distribuyen ampliamente en los eritrocitos. El volumen de distribución de tolterodina después de la administración de una dosis intravenosa de 1.28 mg es 113 ± 26.7 L.

Metabolismo: La tolterodina es ampliamente metabolizada por el hígado después de la administración oral. La vía metabólica principal incluye la oxidación del grupo 5-metilo y es mediada por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y conduce a la formación de un metabolito farmacológicamente activo, 5-HMT. El posterior metabolismo conduce a la formación de 5-ácido carboxílico y de 5-ácido carboxílico N-desalquilado, que representan el $51\% \pm 14\%$ y el $29\% \pm 6.3\%$ de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente.

Variabilidad en el metabolismo: Un subconjunto de individuos (aproximadamente 7% de caucásicos y aproximadamente 2% de afroamericanos) son metabolizadores lentos de CYP2D6, la enzima responsable de la formación de 5-HMT a partir de tolterodina. La vía identificada de metabolismo para estos individuos (“metabolizadores lentos”) es la desalquilación mediante el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) a tolterodina N-desalquilada. El resto de la población es referida como “metabolizadores eficientes”. Los estudios farmacocinéticos revelaron que tolterodina se metaboliza a una menor velocidad en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores eficientes; esto resulta en concentraciones séricas significativamente más altas de tolterodina y en concentraciones insignificantes de 5-HMT.

Excreción: después de la administración de una dosis oral de 5 mg de la solución de ^{14}C -tolterodina a voluntarios sanos, 77% de la radioactividad se recuperó en la orina y 17% se recuperó en las heces en 7 días. Menos de 1% (<2.5% en metabolizadores lentos) de la dosis se recuperó como tolterodina intacta y 5% a 14% (<1% en metabolizadores lentos) se recuperó como 5-HMT.

Se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (\pm desviación estándar) de tolterodina de liberación prolongada y 5-HMT en metabolizadores eficientes (EMs) y lentos (PM). Estos datos se obtuvieron después de dosis únicas y múltiples de tolterodina de liberación prolongada administrada a diario a 17 voluntarios hombres sanos (13 EM, 4 PM).

Tabla 3 Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (\pm DS) de tolterodina de liberación prolongada y su metabolito activo (5-hidroximetil tolterodina) en voluntarios sanos

	Tolterodina				5-Hidroximetil Tolterodina			
	$t_{máx}^*$ (h)	$C_{máx}$ (μ g/L)	C_{avg} (μ g/L)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{máx}^*$ (h)	$C_{máx}$ (μ g/L)	C_{avg} (μ g/L)	$t_{1/2}$ (h)
Dosis única 4 mg† EM	4(2–6)	1.3(0.8)	0.8(0.57)	8.4(3.2)	4(3–6)	1.6(0.5)	1.0(0.32)	8.8(5.9)
Dosis múltiple 4 mg								
EM	4(2–6)	3.4(4.9)	1.7(2.8)	6.9(3.5)	4(2–6)	2.7(0.90)	1.4(0.6)	9.9(4.0)
PM	4(3–6)	19(16)	13(11)	18(16)	‡	‡	‡	‡

$C_{máx}$ = concentración en suero máxima, $T_{máx}$ = tiempo de ocurrencia de la $C_{máx}$

C_{avg} = concentración en suero promedio, $t_{1/2}$ = vida media de eliminación terminal

* Datos presentados como mediana (rango).

† Parámetro de dosis normalizada de 8 mg a 4 mg para los datos de dosis única.

‡ No aplicable

Interacciones Medicamentosas:

Inhibidores potentes de CYP2D6: la fluoxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo y un inhibidor potente de la actividad de CYP2D6. En un estudio para evaluar el efecto de fluoxetina en la farmacocinética de tolterodina de liberación inmediata y sus metabolitos, se observó que fluoxetina inhibió significativamente el metabolismo de tolterodina de liberación inmediata en los metabolizadores eficientes, resultando en un incremento de 4.8 veces en el ABC de tolterodina. Hubo una disminución de 52% en la C_{max} y una disminución de 20% en el ABC de tolterodina 5-hidroximetilo (5-HMT, el metabolito farmacológicamente activo de tolterodina). La fluoxetina por ende, altera la farmacocinética en pacientes que de otro modo serían metabolizadores eficientes CYP2D6 de tolterodina de liberación inmediata y hace que su perfil farmacocinético se asemeje al de los metabolizadores lentos. Las sumas de las concentraciones séricas libres de tolterodina de liberación inmediata y 5-HMT son sólo 25% mayores durante la interacción. No se requiere un ajuste de la dosis cuando tolterodina y fluoxetina son coadministradas.

Inhibidores potentes de CYP3A4: El efecto de una dosis diaria de 200 mg de ketoconazol en la farmacocinética de tolterodina de liberación inmediata se estudió en 8 voluntarios sanos, todos los cuales fueron metabolizadores lentos de CYP2D6. En presencia de ketoconazol, la C_{max} y ABC media de tolterodina aumentó en 2 y 2.5 veces, respectivamente. En base a estos hallazgos, otros inhibidores potentes de CYP3A4 también pueden llevar a incrementos de las concentraciones en plasmas de tolterodina.

Para los pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores de CYP3A4 potentes, como itraconazol, miconazol, claritromicina, ritonavir, la dosis recomendada de tolterodina es 2 mg al día [ver *Dosis y Administración* (6.3)].

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

Anticonceptivos orales: tolterodina de liberación inmediata de 4 mg (2 mg bid) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de un anticonceptivo oral (etinil estradiol 30 µg/levo-norgestrel 150 µg) según se evidenció mediante el monitoreo de etinil estradiol y levo-norgestrel durante un período de 2 meses en voluntarias mujeres sanas.

Diuréticos: la coadministración de tolterodina de liberación inmediata de 8 mg (4 mg bid) hasta por 12 semanas con agentes diuréticos, como indapamida, hidroclorotiazida, triamtereno, bendroflumetiazida, clorotiazida, metilclorotiazida o furosemida, no causó ningún efecto electrocardiográfico adverso (ECG).

Efectos de tolterodina sobre otros fármacos metabolizados por las enzimas de Citocromo P450: tolterodina de liberación inmediata no causa interacciones clínicamente significativas con otros fármacos metabolizados por las principales enzimas CYP metabolizadoras del fármaco. Los datos de interacción farmacológica *in vivo* indican que la tolterodina de liberación inmediata no resulta en una inhibición clínicamente relevante de CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19 o 3A4 según se evidenció por la ausencia de influencia en los fármacos marcadores, cafeína, debrisoquina, S-warfarina y omeprazol. Los datos *in vitro* muestran que la tolterodina de liberación inmediata es un inhibidor competitivo de CYP2D6 a concentraciones altas (K_i 1.05 µM) mientras que la tolterodina de liberación inmediata así como 5-HMT carecen de un potencial inhibitorio significativo respecto de las otras isoenzimas.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con tolterodina. A la dosis máxima tolerada en ratones (30 mg/kg/día), ratas hembras (20 mg/kg/día) y ratas macho (30 mg/kg/día), los márgenes de exposición fueron aproximadamente 6-9 veces, 7 veces y 11 veces la exposición clínica a los componentes farmacológicamente activos de DETRUSITOL SR (en base al ABC de tolterodina y su metabolito 5-HMT). A estos márgenes de exposición, no se encontró un incremento en los tumores en los ratones o ratas.

No se detectaron efectos mutagénicos o genotóxicos de tolterodina en una serie de pruebas *in vitro*, incluyendo los ensayos de mutación bacteriana (prueba de Ames) en 4 cepas de *Salmonella typhimurium* y en 2 cepas de *Escherichia coli*, un ensayo de mutación de genes 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 los ratones hembras tratados por 2 semanas antes del apareamiento y durante la gestación con 20 mg/kg/día (alrededor de 9-12 veces la exposición clínica mediante ABC), no se observó ningún efecto en el desempeño reproductivo o la fertilidad. En ratones macho, una dosis de 30 mg/kg/día no indujo ningún efecto adverso en la fertilidad.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de Excipientes

Sacarosa, almidón de maíz, etilcelulosa, triglicéridos de cadena media, ácido oleico, hipromelosa, índigo carmín, dióxido de titanio, gelatina, laca, propilenglicol, simeticona, c.s.p.

15.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

15.4 Precauciones Especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

15.5 Precauciones Especiales de eliminación y Manipulación

Sin requisitos especiales.

Fabricado por: Catalent Pharma Solutions, LLC – Estados Unidos de América.

Acondicionado por: Pfizer Italia S.R.L – Italia.

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD_Per_USPI_LAB-0312-8.0_20Jul2018_v1