



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Países: Belice, Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua,
Costa Rica, Panamá y República Dominicana

Título del Documento de Producto: Tartrato de tolterodina (liberación prolongada)
Documento de Producto Referencia No.: 841

Fecha: 11 de abril, 2008

Reemplaza: 23 de febrero, 2007

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DETRUSITOL SR

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: tartrato de tolterodina

Cada cápsula de liberación prolongada para administración oral contiene 4 mg de tartrato de tolterodina que corresponde a 2.74 mg de tolterodina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tolterodina está indicada para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de frecuencia y urgencia urinaria, y/o incontinencia de urgencia¹⁻¹².

4.2 Posología y Método de Administración

General

Las cápsulas de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos y deben de tragarse enteras (ver Sección 5.2 - Propiedades Farmacocinéticas, *Características Farmacocinéticas*).

Adultos (incluyendo a Adultos Mayores)

La dosis diaria total recomendada es 4 mg. La dosis con las cápsulas de tolterodina es 4 mg una vez al día¹⁻¹¹. La dosis diaria total puede reducirse a 2 mg, basándose en la tolerabilidad del individuo^{1,2,7-11}.

Uso en Niños

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

Uso en pacientes con funcionamiento renal deteriorado

La dosis diaria total recomendada es 2 mg (es decir, una cápsula de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con funcionamiento renal deteriorado¹³ (**ver Sección 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso**).

Uso en pacientes con funcionamiento hepático deteriorado

La dosis diaria total recomendada es 2 mg (es decir, una cápsula de tolterodina de 2 mg una vez al día) para pacientes con funcionamiento hepático deteriorado¹⁴ (**ver Sección 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso**).

Uso con Inhibidores Potentes de CYP3A4

La dosis diaria total recomendada es 2 mg (es decir, una cápsula de tolterodina de 2 mg una vez al día) para los pacientes que reciben ketoconazol concomitante u otro inhibidor potente de CYP3A4¹⁵ (**ver Sección 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso, Inhibidores de CYP3A4, y Sección 4.5 – Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**).

4.3 Contraindicaciones^{1-11, 16-19}

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a tolterodina o a cualquier otro componente del producto
- Retención urinaria
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado
- Colitis ulcerativa grave
- Megalocolón Tóxico
- Miastemia Gravis

4.4 Precauciones y Advertencias Especiales para Uso^{1-11,13,14,16-21}

Tolterodina debe utilizarse con precaución en los siguientes pacientes:

- En riesgo de retención urinaria
- En riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal²⁰
- Con funcionamiento renal deteriorado (**ver Sección 4.2 – Posología y Método de Administración, Uso en Pacientes con Funcionamiento Renal Deteriorado, y Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Grupos específicos de pacientes**)

- Con funcionamiento hepático deteriorado (**ver Sección 4.2 – Posología y Método de Administración, Uso en Pacientes con Funcionamiento Hepático Deteriorado, y Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas, Grupos específicos de pacientes**)

- Con miastenia grave⁴⁸
- Neuropatía autónoma
- Hernia hiatal

En un estudio en donde se evaluó el efecto de las tabletas de liberación inmediata de tolterodina sobre el intervalo QT, el efecto sobre el intervalo QT fue mayor para 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación con 4 mg/día y fue más pronunciado en los metabolizadores lentos de CYP2D6 (PM) en comparación con los metabolizadores rápidos (EM)^{22,23} (**ver Sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas**).

El efecto de 8 mg/día de tolterodina no fue tan grande en comparación al observado después de cuatro días de dosificación terapéutica con el control activo moxifloxacina. Sin embargo, los intervalos de confianza se trasladaron^{22,23}.

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

- Prolongación de QT adquirida documentada o congénita
- Pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos Clase IA (p. ej., quinidina, procainamida) o Clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Inhibidores de CYP3A4

La dosis diaria total recomendada de tolterodina es 2 mg para pacientes con medicamento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina y claritromicina) o agentes antifúngicos de azol (p. ej., ketoconazol, itraconazol y miconazol) (**ver Sección 4.2. – Posología y Método de Administración, Uso con Inhibidores Potentes de CYP3A4 y Sección 4.5 – Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**).

4.5 Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros fármacos que son metabolizados por o que inhiben al citocromo P450 2D6 (CYP2D6) o CYP3A4. El tratamiento concomitante con fluoxetina no resulta en una interacción clínicamente significativa²⁴.

Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, significativamente incrementa las concentraciones plasmáticas de tolterodina cuando se coadministra a metabolizadores lentos (es decir, personas con deficiencia en la vía metabólica de CYP2D6). Para los pacientes que reciben ketoconazol u otro inhibidor potente de CYP3A4, la dosis diaria total recomendada es 2 mg (**ver Sección 4.2 – Posología y Método de Administración, Uso con Inhibidores Potentes de CYP3A4, y Sección 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso – Inhibidores de CYP3A4**).

Los estudios clínicos no han mostrado interacciones con warfarina²⁵ o con anticonceptivos orales combinados (etinil estradiol/levonorgestrel)²⁶.

Un estudio clínico con fármacos marcadores para las isoenzimas P450 principales no mostró ninguna evidencia de que la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9^{42,43}, 3A4 o 1A2 será inhibida por la tolterodina²⁷.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la tolterodina se debe de utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto¹⁻¹¹.

Lactancia

Se debe de evitar el uso de la tolterodina durante la lactancia, ya que no hay datos disponibles sobre excreción en la leche humana.

4.7 Efectos sobre la Habilidad para Manejar y Utilizar Máquinas

La habilidad para manejar y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. Se les debe de aconsejar a los pacientes de hacer ejercicio con precaución.

4.8 Efectos Indeseables

La tolterodina puede provocar efectos antimuscarínicos de leves a moderados, como sequedad en la boca, dispepsia, y reducción de lagrimeo^{1,2,7,9}.

Estudios Clínicos: A continuación se suministran los eventos adversos que se consideran potencialmente relacionados con el fármaco de estudios con cápsulas de tolterodina^{2,7,8,9,12,20,28,29}.

Infecciones e Infestaciones: sinusitis

Trastornos del Sistema Inmunológico: 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 del Laberinto: vértigo

Trastornos Vasculares: piel ruborizada

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

Trastornos Renales y Urinarios: disuria, retención urinaria

Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: fatiga

Los siguientes eventos adversos fueron reportados durante VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

Trastornos del Sistema Inmunológico: reacciones anafilactoides

Trastornos Psiquiátricos: desorientación⁴⁴, alucinaciones³⁰

Trastornos del Sistema Nervioso: deterioro de la memoria⁴⁴

Trastornos Cardiacos: taquicardia, palpitaciones³¹

Trastornos Gastrointestinales: diarrea⁴⁵

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo: angioedema³¹

Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración: edema periférico^{32,33}

Se han reportado casos de agravación de síntomas de demencia (p. ej., confusión, desorientación, delusión) después de que se inició la terapia con tolterodina en pacientes que tomaban inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la demencia⁴⁴.

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de tolterodina suministrada a voluntarios humanos fue 12.8 mg como dosis única. Los eventos adversos más severos observados fueron alteraciones de acomodación y dificultades de micturición²¹.

La sobredosis con tolterodina puede potencialmente resultar en efectos antimuscarínicos centrales severos y deben de tratarse de manera acorde.

En caso de que ocurra sobredosis con tolterodina, se deben de adoptar medidas de apoyo estándar para manejar la prolongación QT^{22,23} (**ver Sección 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso, y Sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas**).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La tolterodina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos específicos con una selectividad para la vejiga urinaria, y para las glándulas salivales in vivo. Uno de los metabolitos de la tolterodina (el derivado 5-hidroximetilo) muestra un perfil farmacológico similar al del compuesto original. En pacientes que son metabolizadores rápidos, este metabolito contribuye significativamente al efecto terapéutico (**ver Sección 5.2 – Propiedades Farmacocinéticas, Metabolismo**).

El efecto del tratamiento puede esperarse dentro de 4 semanas.

Se estudió un total de 710 pacientes pediátricos (486 con cápsulas de liberación prolongada de tolterodina, 224 con placebo) con edad de 5-10 años con frecuencia urinaria e incontinencia urgente en dos estudios en fase 3, aleatorios, controlados con placebo, doble ciego, con duración de 12 semanas. El porcentaje de pacientes con infecciones de las vías urinarias fue mayor en pacientes tratados con las cápsulas de liberación prolongada de tolterodina (6.6%), en comparación con los pacientes que recibieron placebo (4.5%). Ocurrieron trastornos de la atención y comportamiento agresivo, anormal e hiperactivo en 2.9% de los niños tratados con las cápsulas de liberación prolongada de tolterodina en comparación con 0.9% de los niños tratados con placebo^{34,35}.

En el programa de Fase III, el criterio de valoración primario fue la reducción de los episodios de incontinencia por semana y los criterios de valoración secundarios fueron la reducción de las micciones en 24 horas y el incremento del volumen promedio desprovisto por micción. Estos parámetros se presentan en la siguiente tabla.

| <i>Tabla 1. Efecto de tratamiento con tolterodina de liberación prolongada de 4 mg una vez al día después de 12 semanas, en comparación con placebo. Cambio absoluto y cambio en el porcentaje relativo a la línea basal. Diferencia de tratamiento de tolterodina de liberación prolongada vs. placebo: Cambio promedio estimado en los Cuadrados Mínimos e intervalo de confianza del 95%.</i> | | | | |
|---|---|------------------------|--|--|
| | Liberación prolongada de tolterodina 4 mg una vez al día (n=507) | Placebo (n=508) | Diferencia de tratamiento vs. placebo: Cambio promedio y CI del 95% | Significancia clínica vs. Placebo (valor 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 en 24 horas | -1.8 (-13%) | -1.2 (-8%) | -0.6 (-1.10; -0.2) | 0.005 |
| Volumen promedio desprovisto por micción (ml) | +34 (+27%) | +14 (+12%) | +20 (14; 26) | <0.001 |

* Intervalo de confianza de 97.5% de acuerdo a Bonferroni

Después de 12 semanas de tratamiento, 23.8% (121/507) en el grupo de liberación prolongada de tolterodina y 15.7% (80/508) en el grupo de placebo reportaron que subjetivamente no tuvieron problemas con la vejiga, o si los tuvieron fue mínimo.

Se evaluó el efecto de tolterodina en pacientes, que fueron examinados con evaluación urodinámica en la línea basal y, dependiendo del resultado urodinámico, fueron asignados a un grupo positivo urodinámico (urgencia motora) o a un grupo negativo urodinámico (urgencia sensorial). Dentro de cada grupo, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir ya sea tolterodina o placebo. El estudio no pudo suministrar evidencia convincente de que tolterodina tuviera efecto sobre el placebo en pacientes con urgencia sensorial³⁶.

El efecto de 2 mg BID y 4 mg BID de las tabletas de liberación inmediata de tolterodina (tolterodina IR) sobre el intervalo QT se evaluó en un estudio cruzado en 4 sentidos, doble ciego, controlado con placebo y con ingrediente activo (moxifloxacina 400 mg QD) en voluntarios de sexo masculino (N=25) y femenino (N=23) saludables con edad de 18-55 años. Hubo una representación aproximadamente igual de los metabolizadores rápidos de CYP2D6 (EM) y los metabolizadores lentos (PM). Se escogió la dosis de 4 mg BID de tolterodina IR (dos veces la dosis mayor recomendada) debido a que esta dosis resulta en una exposición similar de tolterodina a la observada a partir de la coadministración de tolterodina 2 mg BID con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 (ver Sección 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso y Sección 4.9 – Sobredosis).

La Tabla 2 resume el cambio promedio desde la línea basal hasta el estado estable en el intervalo QT corregido (QTcF Fridericia y QTcP específico de la población) en relación al placebo al momento de las concentraciones pico de tolterodina (1 hora) y moxifloxacina (2 horas). El intervalo QT se midió manualmente y a través de una máquina, y se presentan los datos de ambas mediciones. El motivo para la diferencia entre la lectura manual y de la máquina del intervalo QT no es clara.

| Tabla 2: Cambio promedio (CI) en QTc desde la línea basal hasta el estado estable (Día 4 de dosificación) en T _{max} (en relación a placebo) | | | | | |
|--|----------|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Fármaco/Dosis | N | QTcF (mseg) (manual) | QTcF (mseg) (máquina) | QTcP (mseg) (manual) | QTcP (mseg) (máquina) |
| Tolterodina 2 mg BID ¹ | 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 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) |

¹En T_{max} de 1 hr; Intervalo de Confianza de 95%

²En T_{max} de 2 hr; Intervalo de Confianza de 90%

³El efecto sobre el intervalo QT con 4 días de dosificación de moxifloxacina en este estudio de QT puede ser mayor que aquél típicamente observado en estudios QT.

El efecto QT de las cápsulas de liberación inmediata de tolterodina parecieron ser mayores para 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica) en comparación a 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 moxifloxacina.

Pareció haber un mayor incremento en el intervalo QTc en PM que en EM después del tratamiento con tolterodina en este estudio (**ver Sección 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso y Sección 4.9 – Sobredosis**).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Características farmacocinéticas: Las cápsulas de liberación prolongada de tolterodina suministraron absorción más lenta de tolterodina que las tabletas de liberación inmediata. Como resultado, las concentraciones séricas máximas se observaron a las 4 (2-6) horas después de la administración de las cápsulas. La vida media aparente para tolterodina suministrada como cápsula es aproximadamente 6 horas en metabolizadores rápidos y aproximadamente 10 horas en metabolizadores lentos (CYP2D6 deficiente). Las concentraciones en estado estable se alcanzan dentro de 4 días después de la administración de las cápsulas. No hay efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de las cápsulas³⁷.

Absorción: Después de la administración oral, la tolterodina se somete al metabolismo de primer paso catalizado por CYP2D6 en el hígado, lo cual da como resultado la formación del derivado 5-hidroximetilo, un metabolito principal farmacológicamente equipotente. La biodisponibilidad absoluta de tolterodina es 17% en los metabolizadores rápidos, la mayoría de los pacientes, y 65% en los metabolizadores lentos (con deficiencia de CYP2D6).

Distribución: La tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo se enlazan principalmente a alfa-1-ácido glucoproteína. Las fracciones que no se enlazan son 3.7% y 36%, respectivamente. El volumen de distribución de tolterodina es 113 L.

Metabolismo: La tolterodina se metaboliza extensamente por el hígado tras la dosificación oral. La vía metabólica primaria es 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-dealquilado, lo cual representa 51% y 29% de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente. Un subconjunto (aproximadamente 7%) de la población tiene actividad CYP2D6 deficiente. La vía de metabolismo identificada para estos individuos (metabolizadores lentos) es la vía dealquilación CYP3A4 a tolterodina N-dealquilada, lo cual no contribuye con el efecto clínico. A la población restante se le conoce como metabolizadores rápidos. La depuración sistémica de tolterodina en metabolizadores rápidos es aproximadamente 30 L/h. En metabolizadores lentos, la depuración reducida conduce a concentraciones séricas significativamente mayores de tolterodina (aproximadamente 7 veces) y se observan concentraciones insignificantes del metabolito 5-hidroximetilo.

El metabolito 5-hidroximetilo es farmacológicamente activo y equipotente con la tolterodina. Debido a las diferencias en las características de enlace con proteínas de tolterodina y del metabolito 5-hidroximetilo, la exposición (AUC) de la tolterodina no enlazada en metabolizadores lentos es similar a la exposición combinada de la tolterodina no enlazada y del metabolito 5-hidroximetilo en pacientes con actividad CYP2D6 a los cuales se les administró el mismo régimen de dosificación. La seguridad, tolerabilidad y respuesta clínica son similares independientemente del fenotipo.

Excreción: La excreción de radioactividad después de la administración de [¹⁴C]- tolterodina es aproximadamente 77% en orina y 17% en las heces. Se recupera menos del 1% de la dosis como fármaco sin cambio, y aproximadamente 4% como el metabolito 5-hidroximetilo. El metabolito carboxilado y el metabolito dealquilado correspondiente representan aproximadamente 51% y 29% de la recuperación urinaria, respectivamente.

La farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutica.

Grupos específicos de pacientes:

Funcionamiento hepático deteriorado: Se encuentra aproximadamente una exposición 2 veces mayor de tolterodina no enlazada y del metabolito 5-hidroximetilo en sujetos con cirrosis hepática (**ver Sección 4.2 – Posología y Método de Administración, Uso en Sujetos con Funcionamiento Hepático Deteriorado, y 4.4 – Precauciones y Advertencias Especiales para Uso**).

Funcionamiento renal deteriorado: La exposición promedio de tolterodina no enlazada y de su metabolito 5-hidroximetilo es del doble en pacientes con funcionamiento renal severamente deteriorado (depuración de inulina GFR ≤ 30 ml min). Los niveles plasmáticos de otros metabolitos se incrementaron marcadamente (hasta 12 veces) en estos pacientes. Se desconoce la relevancia clínica de este incremento de exposición de estos metabolitos. No existen datos en sujetos con funcionamiento renal deteriorado de leve a moderado (**ver Sección 4.2 Posología y Método de Administración – Uso en Sujetos con Funcionamiento Renal Deteriorado y 4.4 Precauciones y Advertencias Especiales para Uso**).

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

En estudios de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad no se observaron efectos clínicamente relevantes, excepto aquellos relacionados con el efecto farmacológico del fármaco.

Se han realizado estudios de reproducción en ratones y conejos.

En ratones, no hubo ningún efecto de tolterodina en la fertilidad o en el funcionamiento reproductivo. La tolterodina produjo muerte del embrión y malformaciones a exposiciones plasmáticas (C_{max} o AUC) 20 ó 7 veces mayores a aquellas observadas en humanos tratados.

En conejos, no se observaron efectos de malformación, pero los estudios fueron realizados con exposiciones plasmáticas 20 o 3 veces mayores (C_{max} o AUC) en comparación a aquellas esperadas en los humanos tratados.

Los estudios en ratones preñados han mostrado que altas dosis de tolterodina producen reducción del peso del feto, embrioletalidad e incremento en la incidencia de malformaciones fetales.

La tolterodina, al igual que sus metabolitos activos en humanos, prolongan la duración del potencial de acción (repolarización del 90%) en las fibras de purkinje caninas (23-123 veces los niveles terapéuticos) y bloquea la corriente de K^+ en los canales del gen relacionado con el a-go-go humano (hERG) clonado (0.8-14.7 veces los niveles terapéuticos). En perros se ha observado la prolongación del intervalo QT después de la aplicación de la tolterodina en sus metabolitos humanos (5.1-62.7 veces los niveles terapéuticos)^{39,40,41}.

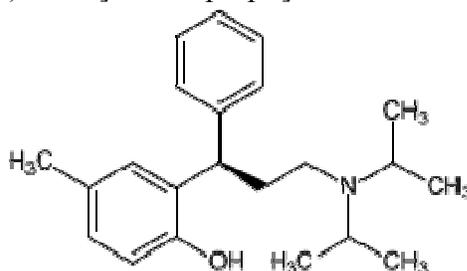
6. PARTICULARES FARMACÉUTICAS

6.1 Precauciones especiales para almacenamiento

Almacenar a una temperatura menor de 30°C

6.2 Estructura y nombre químico del principio activo

2-[(1R)-3-[Bis(1-metiletil)amino]-1-fenilpropil]-4-metilfenol



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrams P. Clinical Expert Report. Tolterodine for treatment of the unstable bladder (*including C.V.*). Document 9600597 (I 03 760-797).
2. Massey D, Holgersson M. Clinical efficacy and safety of two doses of tolterodine compared to placebo. A phase III randomised, double-blind, multinational study in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency. (CTN 94-OATA-009, Part A). Document No 9600444. (IV 23 1781-2127, IV 24 2128-2501, IV 25 2502-2706).
3. Sander H, Bengtsson U. 1996. Clinical efficacy and safety of two doses of tolterodine compared to placebo. A Phase III randomised, double-blind, multinational study in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency. (CTN 94-OATA-014, Part A). Document No 9600442 (IV 26 2707-3085, IV 27 3086-3173).
4. Eriksson H, Holgersson M. 1996. Clinical efficacy and safety of two doses of tolterodine compared to placebo. A phase III, randomised double-blind, multinational study in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency. (CTN 94-OATA-016, Part A). Document No 9600298. (V 28 3174-3520, IV 29 3521-3695).
5. Steringer I, Lindahl M, Jansson G. 1996. Efficacy and safety of two doses of tolterodine compared to placebo. A phase III randomised, double-blind, multinational study in patients with detrusor over-activity and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency. (CTN 94-OATA-017, Part A). Document No 9600441. (IV 30 3696-4031, IV 31 4032-4281).
6. Perborn T, Holgersson M. Safety and clinical efficacy of two doses of tolterodine in comparison with placebo. A phase III, randomised, double-blind, multinational study in elderly patients with the symptoms of urinary urgency, frequency and urge incontinence. CTN 94-OATA-012, Part A). Document No 9600318 (IV 32 4282-4567, IV 33 4568-4947).
7. Renck Hooper U, Schoenfelder J. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo. A phase III randomised, double-blind, multinational study in patients with detrusor instability and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency. (CTN 94-OATA-008, Part A). Document: 9600438. (IV 34 4948-5345, IV 35 5346-5680).
8. Jeppsson L, Jansson G. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo. A Phase III randomised, double-blind, multinational study in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency. (CTN 94-OATA-010, Part A). Document No 9600382. (IV 36 5681-5957, IV 37 5958-6270, IV 38 6271-6520).
9. Lidberg M, Olofsson S. 1996. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin. A phase III randomised, double-blind, multinational study in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency and urge incontinence or urgency. (CTN 94-OATA-015, Part A). Document No 9600420 (IV 39 6521-6883, IV 40 6884-7297).

10. Steringer I, Lindeberg A. 1996. Interim report on patients treated with tolterodine for 6 months. Data from studies CTN 94-OATA-008, -009, -010, -012, -014, -015, -016, -017 and 95-OATA-021. Document No. 9600593 (IV 41 7298-7594, IV 42 7595-7926).
11. Steringer I, Lindeberg A. 1997. Interim report on patients treated with tolterodine for 12 months. Data from studies CTN 94-OATA-008, -009, -010, -012, -014, -015, -016, -017 and 95-OATA-021. Document No. 9600530 (IV 43 7927-8098).
12. Söderström JP, Szamosi J. Clinical efficacy and tolerability/safety of tolterodine prolonged release capsules and tolterodine immediate release tables vs. placebo. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study in patients with symptoms of overactive bladder. (98-TOCR-007). Document No c0013194. 13 December 1999.
13. Bynne N, Olofsson S, Hallén B, Grälls M. Pharmacokinetics of tolterodine in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. An open controlled non-randomized parallel group study. CTN 97-OATA-040. Document No. c0013132.
14. Hallén B. Tolterodine. Summary of pharmacokinetic and clinical pharmacology. Document No 9600588, edition 2. (I 03 1055-1171).
15. Gustafsson L, Bertilsson L, Forslund, C. The influence of ketoconazole on the pharmacokinetics and safety of tolterodine. An open, single group study in healthy volunteers. CTN-OATA-036. Document No. 9810186.
16. Jeppson L, Steringer I, Lebel L, Larsson G, Selinus I. A phase II randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, dose ranging, multicentre study of the safety and efficacy of tolterodine in patients with detrusor instability. A multicentre study in Sweden and the United Kingdom (CTN 92-OATA-002). Document No 9600437. (IV 15 1-234, IV 16 235-457).
17. Jeppson L, Steringer I, Selinus I. A phase II randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, dose ranging, multicentre study of the safety and efficacy of tolterodine in patients with detrusor hyperreflexia. A multicentre study in Sweden and the United Kingdom (CTN 92-OATA-003). Document No 9600150. (IV 17 458-665, IV 18 666-872).
18. Köhlerstrand E, Sander H, Lebel L, Larsson G, Selinus I. A phase II randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, dose ranging, multicentre study of the safety and efficacy of tolterodine in patients with detrusor instability. A multicentre study in The Netherlands, France, and Austria. (CTN 93-OATA-005). Document No 9600435. (IV 19 873-1082, IV 20 1083-1302).
19. Köhlerstrand E, Sander H, Lebel L, Larsson G, Selinus I. A phase II randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, dose ranging, multicentre study of the safety and efficacy of tolterodine in patients with detrusor instability. A multicentre study in the France, Norway and Denmark. (CTN 93-OATA-006). Document No 9600436. (IV 21 1303-1557, IV 22 1558-1780).

20. Schirmer RS, Stelander M, Wallenbeck. Memo to Tolterodine CDS File. Rational for safety-related changes to the cds. 22 February 2000.
21. Andersson K-E, Stahl M, Brynne N, Hallén B. 1991. Pharmacokinetics and tolerability of Kabi 2234 after oral and intravenous single-dose administration to healthy volunteers. TRN 90-023-00. Document No 9196404 (*including Amendment: Doc 9610820*). (IV 01 1-227).
22. Bennett J, Glue P, Malhotra B, Mancuso J, McRobie C, Sweeney K. Final Clinical Study Report Evaluation of the Effect of Tolterodine on QT Intervals at Steady-State After Twice-Daily Administration of Tolterodine Tablets to Healthy Volunteers. (A6121003). 27 September 2004.
23. ICH E14 Step 4 Regulatory Guidance: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential For Non- Antiarrhythmic Drugs, October, 2005.
24. Andersson K-E, Stahl M, Brynne N, Hallén B. 1991. Pharmacokinetics and tolerability of Kabi 2234 after oral and intravenous single-dose administration to healthy volunteers. TRN 90-023-00. Document No 9196404 (*including Amendment: Doc 9610820*). (IV 01 1-227).
25. Rahimy MH, Fleishaker, Narang PK. 1996. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, kinetic-dynamic and safety drug interaction study of tolterodine and warfarin in healthy volunteers. (CTN 95-OATA-025). Document No: 9600327. (IV 11 3074-3429, IV 12 3430-3667)
26. Olsson B, Landgren B-H, Selinus I. 1996. Influence of tolterodine on the pharmacokinetics of Neovletta, an oral contraceptive. An open randomized multiple-dose, cross-over study in healthy volunteers. (CTN 95-OATA-027). Document No. 9600483. (IV 12 3668-3870)
27. Brynne N, Bertilsson L, Böttiger Y, Alván G. 1996. Effect of tolterodine on cytochrome P450 isoenzymes determined by three probe drugs. (CTN 95-OATA-020). Document No 9600340. (IV 10 2786-2955)
28. Pooled Adverse Event Table for Studies 94-OATA-008, -009, -010, -015, and 98-TOCR-007. 8 December 1999. Efficacy Supplement for NDA 20-771 (Detrol) submitted to FDA 22 December 1999.
29. NDA 20-771. Item 8. Vol. 1.117, Integrated Summary of Safety. Table 9b. Incidence of adverse events that occurred in >1% of any of the treatment groups in 12-week studies, Table 9b (source tables 6d-f). Document 9600594, 25 February 1997.
30. Schirmer RG, Molinari M, Rivas DA. Hallucinations in Patients with Overactive Bladder Treated with Tolterodine Memo to Core Data Sheet Committee. 14 December 2001.
31. Stelander M. Support document for the addition of palpitations and angioedema as postmarketing adverse events, 04 June 2003.

32. Stelander M. Supportive document for the revision of the core data sheet (CDS) for Detrol/Detrusitol (tolterodine) regarding postmarketing surveillance and class events. 10 July 1999, Updated 21 December 1999 and 5 February 2000.
33. Stelander M. Analysis of time from commencing drug to time to onset of edema in 12-week tolterodine studies. Overall conclusions of core data sheet product team. Memo to Tolterodine CDS File, 23 March 2000, Updated 14 May 2000.
34. Tolterodine tartrate NDA 21-228/s-007 submitted 10-10-03, Study: 583E-URO-0084-020: Clinical Efficacy and Safety of Tolterodine Prolonged Release Capsules 2 mg q.d. Compared to Placebo in Children With Symptoms of Urinary Urge Incontinence Suggestive of Detrusor Instability. A Phase III Randomized, Double-Blind, Multinational Study.
35. Tolterodine tartrate NDA 21-228/s-007 submitted 10-10-03, Study DETAPE-0581-008: A Phase III, Randomized, Double Blind, Multicenter and Multinational Study to Determine the Efficacy and Safety of Tolterodine Prolonged Release Capsules in Children 5 to 10 Years of Age with Symptoms of Urge Urinary Incontinence, Suggestive of Detrusor Instability.
36. Soderstrom, J.P., MSC, Szamosi, J., MSC, Clinical efficacy and tolerability/safety of tolterodine prolonged release capsules and tolterodine immediate release tablets vs. placebo. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study in patients with symptoms of overactive bladder. (98-TOCR-007). 13 December 1999.
37. Azie, N.E., MD, The effect of food on the bioavailability of tolterodine prolonged-release capsules. An open, randomized, cross-over trial in healthy volunteers., (98-TOCR-010). 25 February 1999.
38. Ekvärn S. Tolterodine. Summary and evaluation of nonclinical toxicological data. Document No 9610818. (I 02 413-545).
39. Kramer JW, Branch CA. PNU-200583E, PNU-200577E, and PNU-200575A: In vitro effect on hERG current (IKr) as expressed in human embryonic kidney (HEK) cells. Study Report 000501.QOV, 02 October 2001.
40. Amrani AI. PNU-200583E (tolterodine) and 2 metabolites: PNU-200577E (DD01) and PNU-200575A (Ib): Evaluation of effect on cardiac action potential in isolated canine Purkinje fibers. Study Report a0090147, 22 February 2002.
41. Branch CA. Reassessment of QTc interval data from tolterodine in vivo dog studies. Study Report a0101468, 18 February 2002.
The pivotal in vivo studies reanalyzed in the above report:
 - a. Fabiansson-Johnsson, E, Malmgren A, Nilsson M-I, Sjögren I. Kabi 2234: Toxicity to beagle dogs by repeated oral administration for 26 weeks. Study Report 21437F, 1994.

- b. Johansson B. Tolterodine: 52-week oral toxicity study in the beagle dog followed by an eight-week recovery period. Study Report 9620030, 15 November 1996.
 - c. Stalhandske T. Tolterodine. Effects on cardiovascular parameters recorded with telemetry in the conscious dog after oral administration. Study Report 9621548, 1996.
 - d. Malmgren A, Stalhandeske T. Kabi 2234-Effects on cardiovascular and respiratory function during intravenous infusion to the anesthetized dog. Study Report 20797F, 1993.
 - e. Malmgren A. DD01: Effects on cardiovascular and respiratory function during intravenous infusion to the anesthetized dog. Study Report No. 21155F, 01 December 1994.
42. Malhotra, B, Pfizer Clinical Expert Statement: “The Lack of Effect of Tolterodine on CYP2C9 Enzyme”, 29 January, 2007,(and appended Final Clinical Study Report - Rahimy, M.H., Fleishaker, J.C., Narang, P.K, CTN 95-OATA-025, “A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Kinetic-Dynamic and Safety Drug Interaction Study of Tolterodine and Warfarin in Healthy Volunteers,” 04 December 1996).
- 43, FDA Guidance for Industry, “In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies- Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling,” November, 1999.
44. Oluwole, K., Safety and Risk Management CNS Report, “Tolterodine and Disorientation, Memory Impairment, and Aggravation of Symptoms of Dementia in Patients Taking Cholinesterase Inhibitors, Pfizer Inc., 15 February, 2007.
45. Baldwin, S., Safety and Risk Management Report, “A Review of Tolterodine Cases Reporting Diarrhea.”, Pfizer Inc., 09 October 2006.
46. Bennett J, Glue P, Malhotra B, Mancuso J, McRobie C, Sweeney K. Final Clinical Study Report Evaluation of the Effect of Tolterodine on QT Intervals at Steady-State After Twice-Daily Administration of Tolterodine Tablets to Healthy Volunteers. (A6121003). 27 September 2004.
47. ICH E14 Step 4 Regulatory Guidance: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential For Non- Antiarrhythmic Drugs, October, 2005.
48. Pfizer 2.5 Clinical Overview, “Tolterodine tartrate (Immediate-Release Tablets and Extended-Release Capsules)”, 26 March 2008.