

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

19 JUL. 2013

Contenido

Cada comprimido recubierto contiene:

Tolterodina tartrato

2 mg

Excipientes (c.s): almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry II.

Grupo terapéutico - Código ATC: Antiespasmódicos urinarios – G04BD07

Indicaciones

- Tratamiento de vejiga inestable con síntomas de emergencia urinaria, frecuencia o incontinencia.

Efectos farmacodinámicos – Mecanismo de acción

Tolterodina es un antagonista específico para receptor muscarínico con selectividad para la vejiga urinaria sobre las glándulas salivales *in vivo*. Uno de los metabolitos de tolterodina (derivado 5-hidroximetil) exhibe un perfil farmacológico similar al del compuesto presente. En metabolizadores extensivos este metabolito contribuye significativamente al efecto terapéutico. El efecto del tratamiento puede esperarse dentro de 4 semanas.

Efecto del tratamiento con Tolterodina 2 mg 2 veces al día después de 4 y 12 semanas, respectivamente, comparado con placebo (datos agrupados), Cambio absoluto y porcentaje de cambio relativo al valor basal.

Variable	4 semanas de estudio			12 semanas de estudio		
	Tolterodina 2 mg – 2 veces al día	Placebo	Significancia estadística vs placebo	Tolterodina 2 mg – 2 veces al día	Placebo	Significancia estadística vs placebo
N° de micturiciones por 24 horas	-1.6 (-14%) N=392	-0.9 (-8%) N=189	$P \leq 0.05$	-2.3 (-20%) N=354	-1.4 (-12%) N=176	$P \leq 0.01$
N° de episodios de incontinencia por 24 horas.	-1.3 (-38%) N=288	-1.0 (-26%) N=151	No significativo	-1.6 (-47%) N=299	-1.1 (-32%) N=145	$P \leq 0.05$
Volumen promedio evacuado por micturición (ml)	+25 (+17%) N=385	+12 (+8%) N=185	$P \leq 0.001$	+35 (+22%) N=354	+10 (+6%) N=176	$P \leq 0.001$
N° de pacientes con ningún o mínimos problemas a la vejiga después del tratamiento (%)	16% N=394	7% N=190	$P \leq 0.01$	19% N=356	15% N=177	No significativo

 FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

El efecto de tolterodina fue evaluado en pacientes, examinados con evaluación urodinámica en la base y dependiendo del resultado urodinámico, fueron asignados a un grupo urodinámico positivo (urgencia motora) o a un grupo urodinámico negativo (urgencia sensorial). Dentro de cada grupo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tolterodina o placebo. El estudio podría no entregar evidencia convincente que tolterodina tiene efectos sobre el placebo en pacientes con urgencia sensorial.

Los efectos clínicos de tolterodina sobre el intervalo QT fueron estudiados en ECG obtenido a partir de más de 600 pacientes tratados, incluyendo los ancianos y pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente. Los cambios en el intervalo QT no fueron significativamente diferentes entre los grupos placebo y tratamiento.

El efecto de tolterodina sobre la prolongación del intervalo QT se investigó en 48 voluntarios sanos, hombres y mujeres de entre 18-55 años. A los sujetos se les administró 2 mg y 4 mg de tolterodina dos veces al día como formulaciones de liberación inmediata. Los resultados (Fridericia corregido) en la concentración máxima de tolterodina (1 hora) mostraron incrementos en los promedios de los intervalos QTc de 5.0 y 11.8 mseg por dosis de tolterodina de 2 mg dos veces al día y 4 mg dos veces al día, respectivamente y 19.3 mseg para moxifloxacino (400 mg) el cual fue usado como un control interno activo. Un modelo farmacocinético/farmacodinámico estimado que incrementa el intervalo QTc en metabolizadores pobres (carecen de CYP2D6) tratados con tolterodina 2 mg dos veces al día son comparables con aquellos observados en metabolizadores extensivos que recibieron 4 mg dos veces al día. En ambas dosis de tolterodina, ningún individuo, independiente de su perfil metabólico, excedió lo 500 mseg para QTcF absoluto o 60 mseg por cambio a partir de la base que son considerados umbrales de especial preocupación.

Pacientes pediátricos

La eficacia en población pediátrica no ha sido demostrada. Dos estudios pediátricos doble ciego, 12 semanas, placebo controlado, aleatorio fase III fueron realizados usando tolterodina cápsulas de liberación extendida. Fueron estudiados un total de 710 pacientes pediátricos (486 de tolterodina y 224 de placebo) de edad entre 5 y 10 años con frecuencia urinaria y con incontinencia urinaria de urgencia. Ninguna diferencia significativa entre los dos grupos fue observada en cualquier estudio con respecto al cambio a partir de la base en un número total de episodios de incontinencia/semana.

Farmacocinética

Tolterodina es rápidamente absorbida. Ambos, tolterodina y el metabolito 5-hidroximetil alcanzan concentraciones séricas máximas en 1-3 horas después de la dosis. La vida media de tolterodina por comprimido es de 2-3 horas en extensivos y de alrededor de 10 horas para metabolizadores pobres (carecen de CYP2D6). Las concentraciones en el estado estacionario son alcanzadas dentro de 2 días después de la administración de los comprimidos.

La comida no influencia la exposición de la tolterodina no-unida y del metabolito activo, 5-hidroximetil, en metabolizadores extensivos, aunque los niveles de tolterodina aumentan cuando se toma con comida. Cambios clínicamente relevantes son igualmente no esperados en metabolizadores pobres.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg***Absorción*

Después de la administración oral está sujeto al metabolismo de primer paso catalizado por CYP2D6 en el hígado, resultando la formación del derivado 5-hidroximetil, un metabolito mayor farmacológicamente equipotente.

La biodisponibilidad absoluta de tolterodina es de 17% en metabolizadores extensivos, la mayoría de los pacientes, y un 65% en metabolizadores pobres (carecen de CYP2D6).

Distribución

Tolterodina y el metabolito 5-hidroximetil unido principalmente a orosumucoide. Las fracciones no-unidas son 3.7% y 36%, respectivamente. El volumen de distribución de tolterodina es de 113 L.

Eliminación

Tolterodina es extensamente metabolizada por el hígado después de la dosificación oral. La principal ruta metabólica es mediada por la enzima polimórfica CYP2D6 y lleva a la formación del metabolito 5-hidroximetil. Además el metabolismo conduce a la formación del ácido 5-carboxílico y metabolitos N-dealquilados del ácido 5-carboxílico que representa el 51% y el 29% de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente. Un subgrupo (alrededor de un 7%) de la población está desprovisto de la actividad de CYP2D6. La vía identificada de metabolismo para estos individuos (metabolizadores pobres) es dealquilación vía CYP3A4 para tolterodina N-dealquilada, la cual no contribuye al efecto clínico. El resto de la población se conoce como metabolizadores extensivos. El aclaramiento sistémico de tolterodina en un metabolizador extensivo es alrededor de 30l/h. En metabolizadores pobres el aclaramiento reducido conduce a concentraciones séricas significativamente más altas de tolterodina (alrededor de 7 veces) y concentraciones despreciables del metabolito 5-hidroximetil son observados.

El metabolito 5-hidroximetil es farmacológicamente activo y equipotente con tolterodina. Debido a las diferencias en las características de unión a proteínas de tolterodina y el metabolito 5-hidroximetil, la exposición (AUC) de tolterodina no-unida en metabolizadores pobres es similar a la exposición combinada de tolterodina no-unida y del metabolito 5-hidroximetil en pacientes con actividad CYP2D6 dado el mismo régimen de dosificación. La seguridad, tolerabilidad y respuesta clínica son similares independiente del fenotipo.

La excreción de radioactividad después de la administración de [^{14}C]-tolterodina es alrededor del 77% en orina y 17% por las heces. Menos del 1% de la dosis es recuperada como fármaco inalterado, y alrededor de un 4% como el metabolito 5-hidroximetil. El metabolito carboxilado y el correspondiente metabolito dealquilado representan alrededor del 51% y 29% de la recuperación urinaria, respectivamente.

Función hepática dañada

Alrededor de 2 veces mayor de exposición de tolterodina no-unida y el metabolito 5-hidroximetil es encontrada en individuos con cirrosis hepática.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg***Función renal dañada*

La exposición promedio de tolterodina no-unida y su metabolito 5-hidroximetil es doblada en pacientes con daño renal grave (clearance inulina FGR ≤ 30 ml/min). Los niveles plasmáticos de otros metabolitos aumentaron (sobre 12 veces) notablemente en estos pacientes. La relevancia clínica de la exposición aumentada de estos metabolitos es desconocida. No hay datos sobre daño renal leve o moderado.

Pacientes pediátricos

La exposición de la porción activa por gramo de dosis es similar en adultos y adolescentes. La exposición promedio de la porción activa por mg de dosis es aproximadamente 2 veces mayor en niños entre 5-10 años que en adultos.

Poblaciones especiales*Embarazadas*

No hay datos adecuados del uso de tolterodina en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para humanos es desconocido. Por consiguiente, tolterodina tartrato no es recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Ningún dato relacionado a la excreción de tolterodina a través de la leche humana está disponible. Tolterodina tartrato debería ser evitado durante la lactancia.

Efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas

Ya que este medicamento puede causar problemas de acomodación e influencia en el tiempo de reacción, la habilidad para manejar y usar máquinas puede ser afectada negativamente.

Precauciones y advertencias

Tolterodina tartrato debe ser usada con precaución en pacientes con:

- Obstrucción significativa de la salida de la vejiga con riesgo de retención urinaria.
- Desórdenes obstructivos gastrointestinales, e.j: estenosis pilórica.
- Daño renal.
- Enfermedad hepática.
- Neuropatía autonómica.
- Hernia hiatal.
- Riesgo de disminución de la motilidad gastrointestinal.

Múltiples dosis orales totales diarias de liberación inmediata 4 mg (terapéutica) y 8 mg (supraterapéutica) de tolterodina han mostrado prolongar el intervalo QTc. La relevancia clínica de estos resultados es incierta y dependerá de los factores de riesgo del paciente individual y susceptibilidades presentes.

Tolterodina tartrato debe ser usada con precaución en pacientes con factores de riesgo por prolongación QT incluyendo:

- Prolongación QT adquirida documentada o congénita.
- Alteraciones electrolíticas tales como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalemia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

- Bradicardia
- Enfermedades relevantes cardíacas pre-existentes (es decir, cardiomiopatía, isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congénita)
- Administración concomitante de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT incluyendo antiarrítmico clase IA (e.j: quinidina, procainamida) y clase III (e.j: amiodarona, sotalol)

Esto es especialmente cierto cuando se toma potentes inhibidores CYP3A4. Los tratamientos concomitantes con inhibidores potentes CYP3A4 debe ser evitada.

Como todos los tratamientos para los síntomas de urgencia e incontinencia de urgencia, las razones orgánicas para la urgencia y frecuencia deben ser consideradas antes del tratamiento.

Contraindicaciones

Tolterodina tartrato está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a tolterodina tartrato o a cualquiera de los excipientes.
- Retención urinaria.
- Glaucoma de ángulo cerrado no controlado.
- Miastenia gravis.
- Colitis ulcerativa grave.
- Megacolon tóxico.

Interacciones

Medicación sistémica concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 tales como antibióticos macrólidos (e.j: eritromicina y claritromicina), agentes antifúngicos (e.j: ketoconazol e itraconazol) e inhibidores de proteasa – VIH no está recomendada dado que incrementa las concentraciones séricas de tolterodina en metabolizadores pobres CYP2D6 con (subsecuente) riesgo de sobredosis.

Medicación concomitante con otros medicamentos que posean propiedades antimuscarínicas puede resultar en un efecto terapéutico y efectos adversos más pronunciados. Por el contrario, el efecto terapéutico de tolterodina puede reducirse por la administración concomitante de agonistas de receptores colinérgicos muscarínicos.

El efecto de procinéticos como metoclopramida y cisaprida puede disminuir con tolterodina.

El tratamiento concomitante con fluoxetina (un potente inhibidor CYP2D6) no resulta una interacción clínicamente significativamente ya que tolterodina y su metabolito dependiente de CYP2D6, 5-hidroximetil tolterodina son equipotentes.

Estudios de interacción de medicamentos no han mostrado interacción con warfarina o contraceptivos orales combinados (etinil estradiol / levonorgestrel).

Un estudio clínico ha indicado que tolterodina no es un inhibidor metabólico de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2. Por lo tanto un incremento de los niveles plasmáticos de medicamentos metabolizados por estas isoenzimas no es esperado cuando se administra en combinación con tolterodina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg****Efectos adversos**

Dado el efecto farmacológico de tolterodina este puede causar efectos muscarínicos leves o moderados, tales como sequedad bucal (ocurre más frecuentemente en el 35% de los pacientes tratados con tolterodina tartrato y en el 10% de pacientes tratados con placebo), dispepsia y ojos secos.

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento son listadas más abajo por sistema corporal y frecuencia absoluta. Las son definidas como muy común ($\geq 1/10$); común ($>1/100$ a $< 1/10$); no común ($>1/1000$ a $<1/100$); rara ($>1/10000$ a $< 1/10000$, incluyendo casos aislados).

Infecciones e infestaciones

Común: Bronquitis

Desórdenes del sistema inmune

No común: hipersensibilidad no específica lo contrario.

Muy raro: reacciones anafilácticas.

Desórdenes siquiátricos

No común: nerviosismo.

Raro: Alucinaciones, confusión.

Muy raro: Desorientación.

Desórdenes del sistema nervioso

Común: mareos, somnolencia, parestesia.

No común: daño en la memoria.

Desórdenes oculares

Común: sequedad ocular, visión anormal, incluyendo acomodación anormal.

Desórdenes del oído y del laberinto

Común: vértigo.

Desórdenes cardíacos

Común: palpitaciones

No común: taquicardia, falla cardíaca, arritmia.

Desórdenes vasculares

Muy raro: enrojecimiento

Desórdenes gastrointestinales

Muy común: sequedad bucal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Común: dispepsia, constipación, dolor abdominal, flatulencia, vómitos, diarrea.

No común: reflujo gastroesofágico

Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo

Común: piel seca

Muy raro: angioedema

Desórdenes renales y urinarios

Común: disuria, retención urinaria

Desórdenes generales

Muy común: Dolor de cabeza

Común: fatiga, dolor de pecho, edema periférico

En Investigación

Común: aumento de peso

Casos de empeoramiento de los síntomas de demencia (ej. Confusión, desorientación, delusión) ha sido reportados después de la terapia con tolterodina iniciada en pacientes que toman inhibidores de colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Pacientes pediátricos

En dos estudios doble ciego, placebo controlado, aleatorios fase II llevados a cabo durante 12 semanas donde un total de 710 pacientes pediátricos fueron reclutados, la proporción de pacientes con infecciones al tracto urinario, diarrea y comportamiento anormal fue más grande en pacientes tratados con tolterodina que con placebo (infección tracto urinario: tolterodina 6.8%, placebo 3.6%; diarrea: tolterodina 3.3%, placebo 0.9%; comportamiento anormal: tolterodina 1.6%, placebo 0.4%).

Administración y dosis

Vía oral.

Adultos (incluyendo ancianos)

- La dosis recomendada es de 2 mg dos veces al día. En caso de efectos adversos problemáticos la dosis puede ser reducida de 2 mg a 1 mg dos veces al día.

Función renal reducida e insuficiencia hepática

- La dosis recomendada para pacientes con la función hepática dañada o función renal gravemente dañada ($VFG \leq 30$ ml/min) es de 1 mg dos veces al día. El efecto del tratamiento debe ser re-evaluada después de 2-3 meses.

Pacientes pediátricos

- La eficacia de Tolterodina tartrato no ha sido demostrada en niños. Por lo tanto, Tolterodina tartrato no está recomendado en niños.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

UROSTOP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Sobredosis

La dosis más alta dada a voluntarios de tolterodina tartrato es de 12.8 mg como dosis única. Los eventos adversos observados más graves fueron alteraciones de acomodación y dificultades para la micción.

En el evento de sobredosis por tolterodina, tratar con lavado gástrico y dar carbón activado.

Tratar los síntomas como se muestra a continuación:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves (e.j: alucinaciones, excitación severa): tratar con feostigmina.
- Convulsiones o excitación pronunciada: tratar con benzodiacepinas.
- Insuficiencia respiratoria: tratar con respiración artificial.
- Taquicardia: tratar con beta-bloqueadores
- Retención Urinaria: tratar con cateterización
- Midriasis: tratar con gotas oculares de pilocarpina y/o ubicar al paciente en una habitación oscura.

Un incremento en el intervalo QT fue observado en una dosis total diaria de 8 mg de tolterodina de liberación inmediata (dos veces la dosis diaria recomendada de la formulación de liberación inmediata y equivalente a tres veces la exposición máxima de la cápsula de liberación prolongada) administrada hasta por 4 días. En el evento de sobredosis por tolterodina, mediciones estándar de soporte para el manejo de la prolongación de QT podrían ser adoptadas.

Condiciones de almacenamiento

No almacenar a más de 25°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**