

Detrusitol[®] LA

(tartarato de tolterodina)

**Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora
de Medicamentos Ltda.**

Cápsulas de liberação prolongada

4 mg

DETRUSITOL® LA
tartarato de tolterodina**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome comercial:** Detrusitol® LA**Nome genérico:** tartarato de tolterodina**APRESENTAÇÃO**

Detrusitol® LA em embalagem contendo 30 cápsulas de liberação prolongada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de liberação prolongada de Detrusitol® LA 4 mg contém 4 mg de tartarato de tolterodina equivalente a 2,74 mg de tolterodina base.

Excipientes: esferas de sacarose, hipromelose e surelease (polímero de etilcelulose).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) é indicado para o tratamento de bexiga hiperativa, com sintomas de urgência miccional, aumento na frequência de micções, com ou sem urge-incontinência.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Detrusitol® LA 4 mg foi avaliado para o tratamento de bexiga hiperativa com sintomas de incontinência de urgência e frequência urinária em um estudo randomizado, placebo-controlado, multicêntrico, duplo-cego, de Fase 3, de 12 semanas. Um total de 507 pacientes recebeu Detrusitol® LA 4 mg uma vez ao dia de manhã e 508 receberam placebo. A maioria dos pacientes era caucasiana (95%) e do sexo feminino (81%), com uma idade média de 61 anos (variando entre 20 a 93 anos). No estudo, 654 pacientes (42%) tinham entre 65 e 93 anos de idade. O estudo incluiu pacientes conhecidamente responsivas a tolterodina de liberação imediata e outros medicamentos anticolinérgicos, entretanto, 47% dos pacientes nunca tinha recebido tratamento medicamentoso prévio para bexiga hiperativa. Na entrada no estudo 97% dos pacientes teve pelo menos 5 episódios de incontinência de urgência por semana e 91% dos pacientes tinha 8 ou mais micções por dia.

O endpoint primário de eficácia foi a alteração no número médio de episódios de incontinência por semana na Semana 12 a partir da linha de base. Os endpoints secundários de eficácia incluíram a alteração no número médio de micções por dia e do volume médio por micção na Semana 12 a partir da linha de base.¹

Os pacientes tratados com Detrusitol® LA experimentaram uma redução estatisticamente significativa do número de incontinência urinária por semana a partir da baseline para a última avaliação (Semana 12), em comparação com placebo, bem como uma redução da frequência urinária diária e um aumento de volume médio de urina por micção.

Mudanças semanais na baseline de episódios de inconsistência, frequência urinária e volume de micção entre placebo e Detrusitol® LA estão resumidos na Tabela 1.

Foi estudado um total de 710 pacientes pediátricos (486 receberam tolterodina cápsulas de liberação prolongada, 224 receberam placebo) entre 5-10 anos de idade com frequência urinária e incontinência de urgência em dois estudos de Fase 3, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlado, de 12 semanas de duração. A porcentagem de pacientes com infecções do trato urinário foi mais alta em pacientes tratados com tolterodina cápsulas de liberação prolongada (6,6%) do que em pacientes que receberam placebo (4,5%). Comportamento agressivo, anormal e hiperativo e distúrbios de atenção ocorreram em 2,9% das crianças tratadas com tolterodina cápsulas de liberação prolongada em comparação com 0,9% das crianças tratadas com placebo.²

No programa de Fase III, o endpoint primário foi a redução dos episódios de incontinência por semana e os secundários foram as reduções na frequência de micções a cada 24 horas e aumento do volume médio por micção. Esses parâmetros são apresentados na tabela seguinte.

Tabela 1. Efeito do tratamento com tolterodina cápsulas de liberação prolongada 4 mg/dia após 12 semanas, comparado com placebo. Alteração absoluta e alteração percentual em relação aos valores basais. A diferença do tratamento de tolterodina cápsula de liberação prolongada vs. placebo: alteração média estimada dos mínimos quadrados e 95% de intervalo de confiança:

	tolterodina cápsulas de liberação prolongada 4 mg/dia (n=507)	Placebo (n=508)	Diferença no tratamento vs. Placebo: Alteração média e IC 95%	Significância estatística vs. Placebo (valor-p)
Número de episódios de incontinência por semana	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5)*	<0,001
Número de micções por 24 horas	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2)	0,005
Volume médio por	+34	+14	+20	<0,001

micção (mL)	(+27%)	(+12%)	(14; 26)
-------------	--------	--------	----------

* intervalo de confiança de 97,5% de acordo com Bonferroni.

Após 12 semanas de tratamento, 23,8% (121/507) dos pacientes no grupo de tolterodina cápsulas de liberação prolongada e 15,7% (80/508) no grupo placebo, relataram que não apresentaram ou apresentaram problemas mínimos de bexiga.

O efeito da tolterodina foi analisado em pacientes, através de avaliação urodinâmica nos valores basais e, dependendo dos resultados urodinâmicos, eles foram alocados em grupos urodinâmicos positivos (urgência motora) ou negativos (urgência sensorial). Dentro de cada grupo, os pacientes foram randomizados para receber tolterodina ou placebo. O estudo não proporcionou evidências convincentes que a tolterodina teve efeitos comparando-se ao placebo em pacientes com urgência sensorial.

O efeito da tolterodina comprimidos de liberação imediata 2 mg, 2 vezes ao dia e 4 mg, 2 vezes ao dia, sobre o intervalo QT foi avaliado em um estudo cruzado de 4 modos, duplo-cego, placebo- e ativo-controlado (moxifloxacino 400 mg/dia) em voluntários saudáveis do sexo masculino (n=25) e feminino (n=23) com idade entre 18-55 anos. Houve uma representação aproximadamente igual de metabolizadores extensos e metabolizadores fracos da CYP2D6. A dose de 4 mg, 2 vezes ao dia, de tolterodina de liberação imediata (duas vezes a dose mais alta recomendada) foi escolhida porque esta dose resulta em uma exposição à tolterodina semelhante à observada com a coadministração da tolterodina 2 mg, duas vezes ao dia, com inibidores potentes da CYP3A4 em pacientes que são metabolizadores fracos da CYP2D6 (vide item 5. Advertências e Precauções e vide item 10. Superdose).

A Tabela 2 resume a alteração média dos valores basais para o estado de equilíbrio no intervalo QT corrigido (QTcF de Friderick e o QTcP população-específica) em relação ao placebo no tempo do pico das concentrações da tolterodina (1 hora) e do moxifloxacino (2 horas). O intervalo QT foi medido manualmente e automaticamente, e são apresentados os dados de ambos. O motivo da diferença entre a leitura automática e manual do intervalo QT não é conhecido.

Tabela 2. Alteração média (IC) do intervalo QTc dos valores basais para o estado de equilíbrio (4^o dia de administração) no T_{máx} (em relação ao placebo)

Fármaco/Dose	n	QTcF (ms) (manual)	QTcF (ms) (automático)	QTcP (ms) (manual)	QTcP (ms) (automático)
tolterodina 2 mg, 2x/dia 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, 2x/dia ¹	48	11,84 (7,11; 16,58)	5,63 (1,48; 9,77)	10,31 (5,49; 15,12)	8,34 (4,53; 12,15)
moxifloxacino 400 mg/dia ²	45	19,26 ³ (15,49; 23,03)	8,90 ³ (4,77; 13,03)	19,10 ³ (15,32; 22,89)	9,29 (5,34; 13,24)

¹ No T_{máx} de 1 h: Intervalo de Confiança 95%

² No T_{máx} de 2 h: Intervalo de Confiança 90%

³ O efeito sobre o intervalo QT com 4 dias de administração de moxifloxacino neste estudo QT pode ser maior que o tipicamente observado nos estudos QT.

O efeito QT da tolterodina comprimidos de liberação imediata pareceu ser maior para 8 mg/dia (duas vezes a dose terapêutica) em comparação com 4 mg/dia. O efeito da tolterodina 8 mg/dia não foi tão grande quanto o observado após quatro dias de administração terapêutica com o controle ativo de moxifloxacino.

Aparentemente, ocorreu um maior aumento do intervalo QTc nos metabolizadores fracos do que nos metabolizadores extensos após o tratamento com a tolterodina neste estudo (vide item 5. Advertências e Precauções e item 10. Superdose).

Referências:

1. Van Kerrebroeck P¹, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology*. 2001 Mar;57(3):414-21
2. Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Djurhuus JC Nijman RJ¹, Borgstein NG, Ellsworth P, Djurhuus JC. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol*. 2005 Apr;173(4):1334-9.
3. Coyne KS¹, Elinoff V, Gordon DA, Deng DY, Brodsky M, Glasser DB, Jumadilova Z, Carlsson M. Relationships between improvements in symptoms and patient assessments of bladder condition, symptom bother and health-related quality of life in patients with overactive bladder treated with tolterodine. *Int J Clin Pract*. 2008 Jun;62(6):925-31. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01778.x.
4. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Mar;81(3):377-85. Thorough QT study with recommended and supratherapeutic doses of tolterodine. Malhotra BK¹, Glue P, Sweeney K, Anziano R, Mancuso J, Wicker P.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A tolterodina é um antagonista competitivo específico dos receptores muscarínicos que apresenta maior seletividade *in vivo* pela bexiga urinária do que pelas glândulas salivares. Um dos metabólitos da tolterodina (derivado 5-hidroximetil) apresenta perfil farmacológico semelhante ao do fármaco inalterado. Nos metabolizadores rápidos, esse metabólito contribui significativamente para a ação terapêutica do fármaco (vide item 3. Características Farmacológicas).

O efeito do tratamento pode ser esperado dentro de 4 semanas.

Propriedades Farmacocinéticas

As cápsulas de liberação prolongada de tolterodina possuem uma absorção mais lenta do que comprimidos de liberação imediata de tolterodina. Como resultado, a concentração sérica máxima foi observada 4 horas (2-6) após a administração das cápsulas. A meia-vida aparente da tolterodina em cápsulas é cerca de 6 horas em metabolizadores rápidos e cerca de 10 horas em metabolizadores lentos (sem CYP2D6). Concentrações do estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 4 dias após a administração das cápsulas. Não há efeito dos alimentos na biodisponibilidade das cápsulas.

Absorção: Após a administração oral, a tolterodina sofre metabolismo de primeira passagem catalisado pela CYP2D6 no fígado, resultando na formação do derivado 5-hidroximetil, um metabólito importante farmacologicamente equipotente. A biodisponibilidade absoluta da tolterodina é de 17% em metabolizadores extensos, maioria dos pacientes, e de 65% em metabolizadores fracos (sem CYP2D6).

Distribuição: A tolterodina e seu metabólito 5-hidroximetil ligam-se principalmente à alfa-1-ácido glicoproteína. As frações livres são de 3,7% e 36%, respectivamente. O volume de distribuição da tolterodina é de 113 L.

Metabolismo: A tolterodina é amplamente metabolizada pelo fígado após administração oral. A principal via metabólica é mediada pela enzima polimórfica CYP2D6 e leva a formação do metabólito 5-hidroximetil. Um metabolismo adicional resulta na formação do ácido 5-carboxílico e dos metabólitos N-desalquilados do ácido 5-carboxílico, os quais respondem por 51% e 29% dos metabólitos recuperados na urina, respectivamente. Um subgrupo (cerca de 7%) da população não apresenta atividade da CYP2D6. A via identificada do metabolismo para estes indivíduos (metabolizadores fracos) é a desalquilação via CYP3A4 à tolterodina N-desalquilada, a qual não contribui para o efeito clínico. O restante da população é denominado como metabolizadores extensos. O clearance sistêmico da tolterodina em metabolizadores extensos é de cerca de 30 L/h. Nos metabolizadores fracos, o clearance reduzido resulta em concentrações séricas de tolterodina significativamente mais altas (cerca de 7 vezes) e são observadas concentrações desprezíveis do metabólito 5-hidroximetil.

O metabólito 5-hidroximetil é farmacologicamente ativo e equipotente à tolterodina. Devido a diferenças nas características de ligação proteica da tolterodina e do metabólito 5-hidroximetil, a exposição (AUC) da tolterodina livre em metabolizadores fracos é semelhante à exposição combinada de tolterodina livre e do metabólito 5-hidroximetil em pacientes com atividade da CYP2D6 que receberam o mesmo esquema posológico. A segurança, a tolerabilidade e a resposta clínica são semelhantes independentemente do fenótipo.

Excreção: A excreção da radioatividade após administração de [¹⁴C]-tolterodina é de aproximadamente 77% na urina e de 17% nas fezes. Menos de 1% da dose é recuperada como fármaco inalterado e cerca de 4%, como metabólito 5-hidroximetil. O metabólito carboxilado e o desalquilado correspondente, respondem por aproximadamente 51% e 29% da recuperação urinária, respectivamente.

A farmacocinética é linear no intervalo posológico terapêutico.

Grupos Específicos de Pacientes

Insuficiência Hepática: Observa-se uma exposição 2 vezes maior de tolterodina livre e do metabólito 5-hidroximetil em portadores de cirrose hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

Insuficiência Renal: A exposição média de tolterodina livre e de seu metabólito 5-hidroximetil é duplicada em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de inulina GFR \leq 30 mL/min). Os níveis plasmáticos dos outros metabólitos foram acentuadamente aumentados (até 12 vezes) nestes pacientes. A relevância clínica do aumento da exposição destes metabólitos é desconhecida. Não existem dados sobre insuficiência renal leve a moderada (vide item 8. Posologia – Uso em Insuficiência Renal e item 5. Advertências e Precauções).

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Os estudos realizados não demonstraram efeitos clinicamente significantes no que diz respeito à toxicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade, exceto no que se relaciona à ação farmacológica da tolterodina.

Os estudos de reprodução foram realizados em camundongos e coelhos.

Em camundongos, não houve efeito da tolterodina sobre a fertilidade ou função reprodutiva. A tolterodina produziu morte e malformações embrionárias em exposições plasmáticas (C_{máx} ou AUC) 20 ou 7 vezes mais altas do que as observadas em humanos tratados.

Não foi observado efeito de malformação em coelhos, embora os estudos tenham sido conduzidos em exposições plasmáticas 20 ou 3 vezes mais altas (C_{máx} ou AUC) que as esperadas em humanos tratados.

Redução do peso fetal, embriofetividade e aumento da incidência de malformações fetais foram observados em camundongos fêmeas prenhas tratadas com altas doses de tolterodina.

A tolterodina, bem como seus metabólitos ativos humanos prolonga a duração do potencial de ação (90% de repolarização) em fibras de Purkinje caninas (23 - 123 vezes os níveis terapêuticos) e bloqueiam a corrente de K⁺ em canais hERG (ether-a-go-go-related gene) de genes humanos clonados (0,8 - 14,7 vezes os níveis terapêuticos). Em cães, foi observado prolongamento do intervalo QT após a aplicação da tolterodina e de seus metabólitos humanos (5,1 - 62,7 vezes os níveis terapêuticos).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Detrusitol® LA é contraindicado à pacientes com:

- Hipersensibilidade conhecida à tolterodina ou a qualquer componente da fórmula;
- Retenção urinária;
- Glaucoma não-controlado de ângulo estreito.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Detrusitol® LA deve ser administrado com cautela à pacientes com:

- Risco de retenção urinária;
- Risco de diminuição da motilidade gastrointestinal;
- Insuficiência renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em pacientes com insuficiência renal e vide item 3. Características Farmacológicas - Grupos Específicos de Pacientes);
- Insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Uso em pacientes com insuficiência hepática e vide item 3. Características Farmacológicas – Grupos Específicos de Pacientes);

- Glaucoma controlado de ângulo estreito;
- Miastenia grave.

Em um estudo sobre o efeito de comprimidos de liberação imediata de tolterodina sobre o intervalo QT, o efeito sobre o intervalo QT pareceu ser maior para 8 mg/dia (duas vezes a dose terapêutica) comparado com 4 mg/dia e foi mais evidente em metabolizadores fracos do CYP2D6 do que em metabolizadores amplos (vide item 3. Características Farmacológicas).

O efeito da tolterodina 8 mg/dia não foi maior do que o observado depois de quatro dias de dosagem terapêutica com o controle ativo de moxifloxacino. Contudo, os intervalos de confiança coincidiram.

Essas observações devem ser consideradas em decisões clínicas antes de prescrever Detrusitol® LA para pacientes com:

- Prolongamento do intervalo QT congênito ou adquirido;
- Pacientes sendo tratados por medicações antiarrítmicas da Classe IA (por ex. quinidina, procainamida) ou Classe III (por ex. amiodarona, sotalolol).

Inibidores do CYP3A4

A dose diária total recomendada é de 2 mg de tolterodina para pacientes que estão utilizando concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4, como antibióticos macrolídeos (por ex. eritromicina e claritromicina) ou agentes antifúngicos azólicos (por ex. cetoconazol, itraconazol e miconazol) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Uso com potentes inibidores do CYP3A4 e vide item 6. Interações Medicamentosas).

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas. Portanto, Detrusitol® LA deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Detrusitol® LA é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O uso de tolterodina durante o período de amamentação deve ser evitado, pois ainda não estão disponíveis dados sobre a excreção deste fármaco no leite materno.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

A habilidade para dirigir e operar máquinas pode ser negativamente afetada. Os pacientes devem ser aconselhados a ter cautela.

O tartarato de tolterodina é associado aos efeitos anticolinérgico do sistema nervoso central (SNC) incluindo sonolência e tonturas (vide item 9. Reações Adversas). Pacientes devem ser monitorados por sinais de efeitos colinérgicos no SNC, particularmente após o início do tratamento ou aumento de dose. Os pacientes devem ser orientados a não dirigir e operar máquinas até que o efeito do medicamento tenha sido determinado. Se o paciente apresentar efeitos colinérgicos no SNC, deverá ser considerada a redução de dose ou descontinuação do tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É possível a ocorrência de interações farmacocinéticas com outros fármacos que sofram metabolização ou que inibam o citocromo P450 2D6 (CYP2D6) ou CYP3A4. O tratamento concomitante com fluoxetina não resulta em interação clinicamente significante.

O cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de tolterodina quando coadministrado aos metabolizadores fracos (por ex. pessoas sem a rota metabólica CYP2D6). Para pacientes que utilizam cetoconazol ou outros inibidores CYP3A4, a dose diária total recomendada é de 2 mg (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Uso com potentes inibidores do CYP3A4 e item 5. Advertências e Precauções - Inibidores do CYP3A4).

Os estudos clínicos realizados não demonstraram qualquer interação com varfarina ou anticoncepcionais orais (etinilestradiol/levonorgestrel) combinados.

Um estudo clínico com fármacos marcadores para as principais isoenzimas P450 não evidenciou qualquer inibição da atividade do CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ou 1A2 pela tolterodina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Detrusitol® LA deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: cápsula azul com impressão branca.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral: Detrusitol® LA pode ser administrado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras (vide item 3. Características Farmacológicas).

Adultos (incluindo idosos): A dose diária total de Detrusitol® LA recomendada é de 4 mg em dose única diária. A dose diária total pode ser diminuída para 2 mg baseado na tolerância individual.

Uso em pacientes com insuficiência renal: A dose diária total recomendada é de 2 mg para pacientes com insuficiência renal (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso em pacientes com insuficiência hepática: A dose diária total recomendada é de 2 mg para pacientes com insuficiência hepática (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso com potentes inibidores do CYP3A4: A dose diária total recomendada é de 2 mg para pacientes recebendo concomitantemente cetoconazol ou outro potente inibidor do CYP3A4 (vide item 5. Advertências e Precauções – Inibidores CYP3A4 e item 6. Interações Medicamentosas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Omitida: Caso o paciente esqueça-se de tomar Detrusitol® LA no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Detrusitol® LA pode causar efeitos antimuscarínicos de leves a moderados, tais como boca seca, dispepsia e diminuição do lacrimejamento.

Ensaio clínico: eventos adversos considerados potencialmente relacionados ao fármaco a partir de estudos da tolterodina cápsulas são fornecidos abaixo:

Infecções e Infestações: sinusite.

Distúrbio do Sistema Imune: reações alérgicas.

Distúrbio Psiquiátrico: confusão.

Distúrbios do Sistema Nervoso: tontura, dor de cabeça e sonolência.

Distúrbios da Visão: visão anormal (incluindo acomodação anormal) e olhos secos.

Distúrbio do Ouvido e Labirinto: vertigem.

Distúrbio Vascular: pele ruborizada.

Distúrbios Gastrointestinais: boca seca, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência e refluxo gastroesofágico.

Distúrbios Renais e Urinários: disúria e retenção urinária.

Distúrbio Geral e no local da administração: fadiga.

Os eventos adversos seguintes foram relatados durante a experiência pós-comercialização:

Distúrbio do Sistema Imune: reações anafilactoides.

Distúrbios Psiquiátricos: desorientação e alucinações.

Distúrbio do Sistema Nervoso: distúrbio de memória.

Distúrbios Cardíacos: taquicardia, palpitações.

Distúrbio Gastrointestinal: diarreia.

Distúrbio Pele e Tecidos Subcutâneos: angioedema.

Distúrbio Geral e no local da administração: edema periférico.

Foram relatados casos de piora dos sintomas de demência (por ex., confusão, desorientação, delírio) após o início do tratamento com tolterodina em pacientes tomando inibidores da colinesterase para o tratamento de demência.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose máxima administrada de tolterodina a voluntários humanos foi de 12,8 mg de tolterodina, como dose única. Os efeitos adversos mais graves observados foram distúrbios de acomodação visual e dificuldades de micção.

Superdose com tolterodina pode potencialmente resultar em efeitos antimuscarínicos centrais graves e devem ser tratados adequadamente.

No caso de superdose de tolterodina, medidas de suporte padrão para gerenciar a prolongamento do intervalo QT devem ser adotadas (vide item 5. Advertências e Precauções e vide item 3. Características Farmacológicas).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.1535.0008

Farmacêutica Responsável: Laura Trindade Amorim - CRF-SP nº 83.163

Registrado e Importado por:

Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.

Rua Alexandre Dumas nº1860 Sala Upjohn Térreo

CEP 04.717-904 –São Paulo – SP

CNPJ: 36.674.526/0001-02

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions, LLC

Winchester, Kentucky – EUA

Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.

Ascoli Piceno – Itália

Upjohn, uma empresa do grupo Viatris.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/09/2021.

DLACAP_09



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/01/2022		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2021	2162048212	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	19/01/2022	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30
19/11/2020	4078671204	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2020	4078671204	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2020	<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30
08/01/2020	0113823205	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2019	0781768191	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	23/09/2019	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS REAÇÕES ADVERSAS 	VP / VPS	4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30

03/07/2017	1353480177	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2017	0282596174	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	03/04/2017	• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X7 4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X30
06/06/2016	1876223169	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2016	1876223169	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • RESULTADO DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E 	VP / VPS	4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X7 4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X30

							<ul style="list-style-type: none"> PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE 		
18/04/2016	1576026160	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/16	1249762162	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil.	04/04/2016	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	<p>4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 7</p> <p>4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30</p>
17/09/2015	0827141151	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2015	0827141151	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP / VPS	<p>4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30</p> <p>4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 7</p>
11/09/2014	0751670143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014	0751670143	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CUIDADOS DE 	VP / VPS	<p>4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30</p> <p>4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 7</p>

Upjohn, uma empresa do grupo Viatriis.

							ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO		
							• DIZERES LEGAIS		