



Detrusitol® LA
tartarato de tolterodina

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Detrusitol® LA

Nome genérico: tartarato de tolterodina

Forma farmacêutica e apresentações:

Detrusitol® LA 4 mg em embalagem contendo 30 cápsulas de liberação prolongada.

USO ADULTO

USO ORAL

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).



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) é indicado para o tratamento de bexiga hiperativa, compreendendo os sintomas de urgência miccional, aumento na frequência de micções, com ou sem incontinência urinária por urgência em urinar.

Detrusitol® LA relaxa o músculo da bexiga, possibilitando diminuir a frequência urinária (“segurar” a urina por mais tempo antes de ir ao banheiro e aumentar a quantidade de urina que sua bexiga pode suportar). O efeito do tratamento pode ser esperado dentro de 4 semanas.

Detrusitol® LA deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Detrusitol® LA deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe ao seu médico se estiver amamentando, pois o uso de Detrusitol® LA durante o período de lactação deve ser evitado, uma vez que ainda não estão disponíveis dados sobre a excreção deste fármaco no leite materno.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Se você esquecer de tomar sua(s) cápsula(s) no horário adequado, tome-a(s) assim que lembrar, a menos que já esteja no horário de tomar a próxima. Continue a tomar suas cápsulas como indicado pelo seu médico.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Se você não observou qualquer efeito, imediato ou não, com o medicamento, consulte seu médico.

Se você estiver tomando outro medicamento como, por exemplo, tranqüilizantes ou antidepressivos, informe ao seu médico.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Detrusitol® LA.



Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como boca seca, dispepsia (má-digestão), diminuição do lacrimejamento, sinusite, reações alérgicas, confusão, tontura, dor de cabeça, sonolência, visão anormal, olhos secos, vertigem, rubor (vermelhidão) da pele, dor abdominal, constipação, flatulência (aumento na eliminação de gases), refluxo gastroesofágico, disúria (dificuldade para urinar), retenção urinária, fadiga, reações anafilatóides (reação alérgica grave), desorientação, alucinações, distúrbio de memória, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), palpitação, diarreia, angioedema e edema periférico (inchaço dos dedos, mãos e/ou pés).

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

Informe ao seu médico qualquer eventual sensibilidade ao tartarato de tolterodina ou a outro componente da fórmula, bem como se você tem dificuldade na passagem da urina e pequeno fluxo urinário ou se você tem distúrbios gastrintestinais que afetem a passagem e a digestão do alimento. Informe ao seu médico se você apresenta insuficiência renal ou hepática.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Detrusitol® LA é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à tolterodina ou a qualquer componente da fórmula; a pacientes com retenção urinária ou gástrica; com glaucoma não-controlado de ângulo estreito (pressão alta dentro do olho e dor nos olhos); colite ulcerativa grave e megacólon tóxico.

Uma vez que Detrusitol® LA pode causar visão turva, vertigem, tontura ou sonolência, sintomas que podem interferir nas habilidades físicas ou psíquicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir veículos e operar máquinas, recomenda-se cautela ao paciente que estiver sob tratamento com este medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Detrusitol® LA (tartarato de 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 “Propriedades Farmacocinéticas – Metabolismo”).

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

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-controlados, 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.

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 Detrusitol® LA 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 micção (mL)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26)	<0,001

* 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 (Detrusitol®) 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 co-administração da tolterodina 2 mg, duas vezes ao dia, com inibidores potentes da CYP3A4 em pacientes que são metabolizadores fracos da CYP2D6 (vide “Advertências e Precauções” e “Superdosagem”).

A Tabela 2 resume a alteração média dos valores basais para o estado de equilíbrio no intervalo QT corrigido (QTcF de Fridericia 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 as leituras 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 (4º 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 mg, 2x/dia ¹	2 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 mg, 2x/dia ¹	4 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 “Advertências e Precauções” e “Superdosagem”).



Propriedades Farmacocinéticas

As cápsulas de liberação prolongada de tolterodina (Detrusitol® LA) possuem uma absorção mais lenta do que comprimidos revestidos de tolterodina (Detrusitol®). Como resultado, a concentração sérica máxima foi observada 4 horas (2-6) após a administração de Detrusitol® LA. A meia-vida aparente da tolterodina em cápsulas de liberação prolongada 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 (Detrusitol® LA). Não há efeito dos alimentos na biodisponibilidade das cápsulas (Detrusitol® LA).

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).

A $C_{máx}$ e a AUC determinadas após a administração de tolterodina de liberação imediata são dose-proporcionais acima do intervalo de 1 a 4 mg. Baseada na soma da concentração sérica de tolterodina livre e do metabólito 5-hidroximetil, a AUC da tolterodina de liberação prolongada, 4 mg diariamente, é equivalente a da tolterodina de liberação imediata 4 mg (duas vezes ao dia). Os níveis de $C_{máx}$ e $C_{mín}$ de Detrusitol® LA são aproximadamente 75% e 150%, respectivamente.

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 protéica 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-hidroxiometil. 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-hidroxiometil em portadores de cirrose hepática (vide “Posologia - Uso em Insuficiência Hepática” e “Advertências e Precauções”).

Insuficiência Renal

A exposição média de tolterodina livre e de seu metabólito 5-hidroxiometil 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 “Posologia – Uso em Insuficiência Renal” e “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 prolongam 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).

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.

CONTRA-INDICAÇÕES

Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) é contra-indicado a pacientes com:

- **Retenção urinária;**
- **Retenção gástrica;**
- **Glaucoma não-controlado de ângulo estreito;**
- **Colite ulcerativa grave;**
- **Megacólon tóxico;**
- **Hipersensibilidade conhecida à tolterodina ou a qualquer componente da fórmula.**

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) deve ser administrado com cautela a pacientes com:

- Risco de retenção urinária;
- Risco de diminuição da motilidade gastrointestinal;
- Insuficiência renal (vide “Posologia – Uso em pacientes com insuficiência renal” e “Propriedades Farmacocinéticas – Grupos de Pacientes Específicos”);
- Insuficiência hepática (vide “Posologia – Uso em pacientes com insuficiência hepática” e “Propriedades Farmacocinéticas – Grupos de Pacientes Específicos”);
- Glaucoma controlado de ângulo estreito;
- Miastenia grave.

Em um estudo sobre o efeito de Detrusitol® no intervalo QT, o efeito sobre este 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 “Propriedades Farmacodinâmicas”).

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, sotalol).



Inibidores do CYP3A4

A dose diária total recomendada de tolterodina para pacientes que estão utilizando concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4, como antibióticos macrolídeos (eritromicina e claritromicina) ou agentes antifúngicos azólicos (cetoconazol, itraconazol e miconazol) é de 2 mg (vide “Posologia – Uso com potentes inibidores do CYP3A4” e “Interações Medicamentosas”).

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Uso durante a 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.

Uso durante a Lactação

O uso de Detrusitol® LA 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

Uma vez que agentes antimuscarínicos podem causar visão turva, vertigem, tontura ou sonolência, sintomas que podem interferir nas habilidades físicas ou psíquicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir veículos e operar máquinas, recomenda-se cautela ao paciente que estiver sob tratamento com este medicamento.

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 significativa.

O cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de tolterodina quando co-administrado 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 “Posologia – Uso com potentes inibidores do CYP3A4” e “Advertências e Precauções – Inibidores 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.

REAÇÕES ADVERSAS

Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) 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 são fornecidos abaixo:

Infecções e Infestações: sinusite.

Sistema Imune: reações alérgicas.

Psiquiátrico: confusão.

Sistema Nervoso: tontura, dor de cabeça, sonolência.

Visão: visão anormal (incluindo acomodação anormal), olhos secos.

Ouvido e Labirinto: vertigem.

Vascular: pele ruborizada.

Gastrintestinal: boca seca, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, refluxo gastroesofágico.

Renal e Urinário: disúria, retenção urinária.

Geral: fadiga.

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

Sistema Imune: reações anafilactóides.

Psiquiátrico: desorientação, alucinações.

Sistema Nervoso: distúrbio de memória.

Cardíaco: taquicardia, palpitações.

Gastrintestinal: diarreia.

Pele e Tecidos Subcutâneos: angioedema.

Geral: edema periférico.

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



POSOLOGIA

Geral

Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) cápsulas de liberação prolongada pode ser administrado com ou sem alimentos e devem ser engolidas inteiras (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

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 (por ex. cápsulas de 2 mg uma vez ao dia) para pacientes com insuficiência renal (vide “Advertências e Precauções”).

Uso em pacientes com insuficiência hepática

A dose diária total recomendada é de 2 mg (por ex. cápsulas de 2 mg uma vez ao dia) para pacientes com insuficiência hepática (vide “Advertências e Precauções”).

Uso com potentes inibidores do CYP3A4

A dose diária total recomendada é de 2 mg (por ex. cápsulas de 2 mg uma vez ao dia) para pacientes recebendo concomitantemente cetoconazol ou outro potente inibidor do CYP3A4 (vide “Advertências e Precauções – Inibidores CYP3A4” e “Interações Medicamentosas”).

SUPERDOSAGEM

A dose máxima administrada de Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) a voluntários 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.

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

No caso de superdosagem de tolterodina, medidas de suporte padrão para gerenciar a prolongamento do intervalo QT devem ser adotadas (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacodinâmicas”).



PARTE IV

MS – 1.0216.0172

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº de lote e data de validade: vide embalagem externa.

Produto fabricado por:

Catalent Pharma Solutions, LLC
Winchester, Kentucky – EUA

Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.
Ascoli Piceno - Itália

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2.270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

DLA05a