

Ningún efecto se observó en una exposición sistémica (medida como Cmax o AUC para tolterodina no unida y su metabolito activo) a una dosis que es entre 9 y 50 veces la dosis mayor recomendada en humanos.

Dosis y vía de administración:

La dosis recomendada es de 2 mg dos veces al día, por vía oral, excepto en pacientes con función hepática deficiente, para los que la dosis recomendada es de 1 mg dos veces al día.

Después de 6 meses deberá considerarse la necesidad de proseguir el tratamiento.

Seguridad y eficacia en niños:

La seguridad y efectividad en niños aún no han sido establecidas.

Sobredosificación:

La dosis más elevada administrada a voluntarios humanos de tolterodina L-tartrato es de 12.8 mg en una dosis única. Los eventos adversos más severos observados fueron problemas para la acomodación visual y dificultades de micción.

En el caso de sobredosis de tolterodina, tratar con lavado gástrico y carbón activado. Tratar los síntomas como se describe:

- Efectos anticolinérgicos centrales (por ej. alucinaciones, excitación severa): tratar con fisostigmina.
- Convulsiones o excitación pronunciada: tratar con benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: tratar con respiración artificial.
- Taquicardia: tratar con beta-bloqueantes.
- Retención urinaria: tratar con cateterización.
- Midriasis: tratar con gotas oftálmicas de pilocarpina y oscurecer la habitación del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777/4658-3002, int. 1101,1102 y 1103.

Presentación:

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos.

Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25°C.

Preservar de la luz y de la humedad.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.314

Directora Técnica: M. Gabriela Palma, Farmacéutica.



Laboratorios **PANALAB S.A. ARGENTINA**
Famatina 3415 (C14371OK) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires 0800-222-2666

Urginol® Tolterodina L-Tartrato 2 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Fórmula:

Cada comprimido de 2 mg contiene:

L-Tartrato de Tolterodina	2,00 mg
Almidón de Maíz	24,00 mg
Fosfato Dicalcico Dihidratado	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	18,45 mg
Povidona	4,00 mg
Tartrazina	0,05 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg

Descripción:

La tolterodina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos con mayor selectividad para la vejiga urinaria, que para las glándulas salivales. La tolterodina tiene una elevada especificidad para los receptores muscarínicos. Uno de los metabolitos de la tolterodina (el derivado 5-hidroxi metilo) muestra un perfil farmacológico similar al del compuesto original. En pacientes metabolizadores rápidos este metabolito contribuye significativamente al efecto terapéutico. El efecto del tratamiento puede esperarse dentro de las primeras 4 semanas.

Acción terapéutica:

Anticolinérgico. Antagonista competitivo de los receptores muscarínicos con mayor selectividad para la vejiga urinaria permitiendo el aumento de la capacidad de retención de la orina.

Mecanismo de acción:

Urginol actúa como antagonista de los receptores muscarínicos, produciendo relajación de la musculatura de la vejiga urinaria permitiendo el aumento de la capacidad de retención de la orina.

Farmacocinética:

Luego de la administración oral, la tolterodina se absorbe rápidamente. Tanto la tolterodina como el metabolito 5-hidroxi metilo alcanzan la concentración sérica máxima 1 a 3 horas después de la administración de la dosis.

El promedio de las concentraciones pico en suero de la tolterodina y su metabolito se incrementan proporcionalmente entre las dosis de 1 a 4 mg. La tolterodina es metabolizada principalmente por la enzima polimórfica CYP2D6 dando lugar a la formación de un metabolito 5-hidroxi metilo farmacológicamente activo. La eliminación sistémica de la tolterodina del suero en metabolizadores rápidos, es alrededor de 30 l/hora y la vida media terminal es de 2 a 3 horas. La vida media del metabolito 5-hidroxi metilo es de 3 a 4 horas. En los metabolizadores lentos (con deficiencia de CYP2D6) la tolterodina

© 2012

0046-6

se dealquila por medio de la isoenzima CYP3A por lo cual se forma la tolterodina-N–dealquilada. Este metabolito no tiene efecto farmacológico. La eliminación reducida y la vida media prolongada –alrededor de 10 horas– del compuesto original en los metabolizadores lentos, llevan a concentraciones incrementadas de tolterodina –alrededor de 7 veces más– asociada con concentraciones indetectables del metabolito 5-hidroximetilo. Como resultado, la exposición de tolterodina no unida a proteínas en metabolizadores lentos, es similar a la exposición combinada de tolterodina y su metabolito activo el 5-hidroximetilo, no unidos a proteínas, en pacientes metabolizadores rápidos (con actividad de CYP2D6), para el mismo régimen de dosis.

La seguridad, tolerabilidad y respuesta clínica son similares sin importar el fenotipo.

La tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo, se unen principalmente al orosmucoide. Las fracciones libres son 3.7% y 3.6% para cada uno, respectivamente. El volumen de distribución de la tolterodina es de 113 litros.

La excreción de radioactividad después de la administración de tolterodina-C14 es de aproximadamente 77% en orina y de 17% en heces. Menos del 1% de la dosis se excreta como fármaco intacto y alrededor de 4% como el metabolito 5-hidroximetilo. El metabolito carboxilado y el correspondiente metabolito dealquilado corresponden a alrededor del 51% y del 29% de recuperación urinaria, respectivamente.

En sujetos con cirrosis hepática la exposición a la tolterodina y a su metabolito el 5-hidroximetilo, no ligados, es 2 veces superior.

Indicaciones:

Para el tratamiento de vejiga inestable con síntomas de emergencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria.

Contraindicaciones:

La tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- Retención urinaria.
- Retención intestinal.
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Hipersensibilidad conocida a la tolterodina o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Urginol debe ser usado con precaución en aquellos pacientes con:

- Dificultades para orinar o riesgo de retención urinaria.
- Síntomas de glaucoma de ángulo estrecho.
- Desórdenes gastrointestinales obstructivos.
- Enfermedad renal.
- Enfermedad hepática. La dosis no debe exceder 1 mg dos veces por día.

Embarazo y lactancia:

No se han incluido mujeres embarazadas en estudios clínicos. Los estudios en ratones hembras preñadas han demostrado que las dosis altas causan reducción en el peso fetal, embrioletalidad e incidencia incrementada de malformaciones fetales. Hasta que se disponga de mayor información, las mujeres embarazadas no deben tratarse con tolterodina. Las mujeres en edad fértil pueden considerarse aptas para el tratamiento, únicamente si se utilizan métodos anticonceptivos adecuados.

El uso de tolterodina durante la lactancia debe evitarse, ya que no se tienen datos sobre la excreción de la droga por la leche materna.

NO ADMINISTRAR DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Efectos adversos:

La tolterodina puede causar efectos antimuscarínicos leves a moderados, tales como sequedad de boca, dispepsia y reducción de la secreción lagrimal.

En el siguiente cuadro se resumen las reacciones adversas más frecuentes:

Común (>1/100)	Sistema Nervioso Autónomo: sequedad bucal. Gastrointestinal: dispepsia, constipación, dolor abdominal, flatulencia, vómitos. General: Dolor de cabeza. Visión: Xeroftalmia. Piel: Piel seca. Psiquiátrico: Somnolencia, nerviosismo. SNC: Parestesia.
Menos común (<1/100)	Visión: Problemas en la acomodación. General: Dolor de pecho.
No común (1/1000)	Urinario: Retención urinaria. SNC: Confusión.

Interacciones Medicamentosas:

El efecto antimuscarínico puede hacerse más pronunciado cuando se administra Urginol a pacientes que reciben otros fármacos con efectos antimuscarínicos, por ejemplo antidepresivos.

Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros fármacos metabolizados por, o que inhiben el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Sin embargo, el tratamiento concomitante con fluoxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, resulta solo en un incremento menor de la exposición combinada de tolterodina no unida y el metabolito equipotente 5-hidroximetilo. Esto no resulta en una interacción clínicamente significativa.

No se han realizado estudios clínicos con inhibidores o inductores del CYP3A4.

Los estudios clínicos han mostrado que no hay interacciones con warfarina o anticonceptivos combinados orales (etinil estradiol / levonorgestrol).

Un estudio clínico con fármacos de evaluación metabólica no han dado ninguna evidencia de que la actividad del CYP2D6, 2C19, 3A4 o 1A2 sea inhibida por la tolterodina.

No hay datos disponibles aún respecto al tratamiento de metabolizadores lentos que estén en tratamiento con inhibidores de la citocromo CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol).

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

No hay evidencias clínicamente significativas respecto de la incidencia de la tolterodina en la presión sanguínea, ECG, hematología y bioquímica clínica.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y efectos sobre la fertilidad:

En estudios farmacológicos preclínicos de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad no se han observado efectos clínicamente relevantes, excepto aquellos relacionados al efecto farmacológico del fármaco.

Se ha observado un peso fetal reducido, embrioletalidad e incidencia incrementada de malformaciones fetales en ratones hembras preñadas tratadas con dosis altas.