332720
332720

Toltem

Tolterodina

comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene:
Tolterodina tartrato ..... 2,000 mg
Excipientes (Croscarmelosa sódica; Dióxido de silicio coloidal; Celulosa microcristalina; Fosfato cálcico dibásico dihidratado; Estearato de magnesio; Hipromelosa; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 6000) ..... c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Anticolinérgico. Antagonista competitivo de los receptores muscarínicos.

INDICACIONES:
Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o de la polaquiuria, que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
La dosis recomendada es de 2 mg 2 veces al día, por vía oral.
En caso de manifestarse algún efecto colateral molesto, la dosis puede reducirse de 2 mg a 1 mg 2 veces al día.
En pacientes con función hepática deficiente o función renal deficiente, la dosis recomendada es de 1 mg 2 veces al día.
Después de 6 meses deberá considerarse la necesidad de proseguir el tratamiento.
Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad y la efectividad de Tolterodina en pacientes pediátricos.
Uso geriátrico: No se observaron diferencias generales entre los pacientes más jóvenes y los pacientes de edad avanzada.
Uso con inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis recomendada es de 1 mg 2 veces al día para aquellos pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Inhibidores de la isoenzima CYP3A4 e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:
Farmacodinamia:
La Tolterodina es un antagonista competitivo y específico de los receptores muscarínicos. Tanto la contracción de la vejiga urinaria como la salivación se realizan a través de los receptores muscarínicos colinérgicos.
Después de la administración por vía oral, la Tolterodina se metaboliza en el hígado dando origen a la formación del derivado 5-hidroximetilo, un importante metabolito farmacológicamente activo. El metabolito 5-hidroximetilo, que presenta una actividad antmuscarínica similar a la de la Tolterodina, tiene una importancia significativa para el efecto terapéutico. Tanto la Tolterodina como el metabolito 5-hidroximetilo poseen una gran especificidad para los receptores muscarínicos ya que ambos poseen una actividad o afinidad mínimas para los receptores de otros neurotransmisores y otros potenciales blancos celulares, como los canales del calcio.
El efecto del tratamiento aparece en 4 semanas.

La Tolterodina posee un pronunciado efecto sobre la función de la vejiga. Se determinaron los efectos sobre los parámetros urodinámicos antes y 1 y 5 horas después de la administración de una dosis única de 6,4 mg de Tolterodina a voluntarios sanos. Los principales efectos de la Tolterodina 1 y 5 horas después de la dosis, fueron un aumento de la orina residual, lo cual refleja un vaciamiento incompleto de la vejiga y una reducción de la presión del músculo detrusor. Estas observaciones están en línea con la acción antimuscarínica sobre el tracto urinario inferior.

Farmacocinética:

Luego de la administración oral, la Tolterodina se absorbe rápidamente. Tanto la Tolterodina como el metabolito 5-hidroximetilo 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-hidroximetilo farmacológicamente activo. La eliminación sistémica de la Tolterodina del suero en metabolizadores rápidos, es alrededor de 30 l/h y la vida media terminal es de 2 a 3 horas. La vida media del metabolito 5-hidroximetilo es de 3 a 4 horas. En los metabolizadores lentos (con deficiencia de CYP2D6) la Tolterodina 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.

Concentraciones estables se alcanzan dentro de los 2 días.

La Tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo, se unen principalmente al orosomucoide. Las fracciones libres son 3,7% y 36% para cada uno respectivamente. El volumen de distribución de la Tolterodina es de 113 litros.

La excreción de radioactividad después de la administración del Tolterodina -C14 es de aproximadamente 77% en orina y 17% en heces. Menos del 1% de la dosis se excreta como fármaco intacto y alrededor del 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.

CONTRAINDICACIONES:

La Tolterodina está contraindicada en pacientes con:

- Retención urinaria.
- Retención intestinal.
- Colitis ulcerosa grave.
- Megacolon tóxico.
- Miastenia gravis.
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.
- Hipersensibilidad conocida a la Tolterodina o a los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Generales:

Riesgo de retención urinaria y de retención gastrointestinal: TOLTEM debe administrarse con precaución a pacientes con obstrucción clínicamente significativa del flujo urinario, debido al riesgo de retención urinaria y a pacientes con trastornos gastrointestinales de tipo obstructivo, tales como estenosis pilórica, debido al riesgo de retención gástrica.

Disminución de la motilidad gastrointestinal: La Tolterodina, como otras drogas antimuscarínicas, debe administrarse con precaución en pacientes con motilidad gastrointestinal disminuida.

Glaucoma de ángulo estrecho controlado: TOLTEM debe administrarse con precaución a pacientes en tratamiento del glaucoma de ángulo estrecho.
Efecto en insuficiencia hepática y renal: En los pacientes con función hepática o función renal significativamente reducida, la dosis recomendada de TOLTEM es de 1 mg dos veces al día (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).
Miastenia gravis: TOLTEM debe administrarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, enfermedad que se caracteriza por actividad colinérgica disminuida a nivel de la unión neuromuscular.
Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT:
Se debe tener precaución al recetar Tolterodina a aquellos pacientes:
• Con prolongación congénita o adquirida (y registrada) del intervalo QT.
• Que toman antiarrítmicos de Clase IA (como: quinidina, procainamida) o de Clase III (como: amiodarona, sotalol).
Inhibidores de la isoenzima CYP3A4: El ketoconazol, un potente inhibidor de la enzima CYP3A4 que metaboliza la droga, aumenta de manera significativa las concentraciones plasmáticas de la Tolterodina cuando se lo administra concomitantemente a pacientes que son malos metabolizadores. En pacientes que estén tomando ketoconazol u otros potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4, tales como otros antifúngicos del grupo de los azoles (como: itraconazol, miconazol) o antibióticos macrólidos (como: eritromicina, claritromicina), ciclosporinas o vinblastina, la dosis recomendada de TOLTEM es de 2 mg diarios.
Embarazo y lactancia: No se han incluido mujeres embarazadas en los 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 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 leche materna.
NO ADMINISTRAR DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.
Alteraciones de las 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.
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.

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

Frecuencia	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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:
El efecto antimuscarínico puede hacerse más pronunciado cuando se administra TOLTEM a pacientes que reciben otros fármacos con efectos antimuscarínicos como antidepresivos.
Las interacciones farmacocinéticas son posibles con otros fármacos metabolizados por, o que inhiben el citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). Sin embargo, el tratamiento concomitante con fluoxetina, un potente inhibidor del CYP2D6, resulta sólo 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/levonorgestrel).
Un estudio clínico con fármacos de evaluación metabólica no ha 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 del citocromo CYP3A4, como ketoconazol.

SOBREDOSIFICACIÓN:
La dosis más elevada administrada a voluntarios humanos de Tolterodina tartrato es de 12,8 mg en 1 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 (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, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247
Hospital Alejandro Posadas:(011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C, protegido de la luz y la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58668
Elaborado en Laboratorios Temis Lostaló S.A.,
Zepita 3178 C1285ABF Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.
Director Técnico: Pablo Stahl, Farmacéutico
Fecha de la última revisión: 01/03/2018

TEMIS
LOSTALO