**TORNADE® 2**

**TOLTERODINA TARTRATO 2 mg**

Venta Bajo Receta Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Tolterodina Tartrato..................................................................................................2 mg.

Excipientes..............................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antagonista de los receptores muscarinicos.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS

La fracción activa, Tolterodina, es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos. Tanto la contracción de la vejiga urinaria como la salivación están mediadas a través de los receptores muscarínicos colinérgicos. Tras la administración oral, la Tolterodina se metaboliza en el hígado, resultando en la formación del derivado

5-hidroximetilo, metabolito principal farmacológicamente activo, que exhibe una actividad antimuscarínica similar a la de Tolterodina, contribuyendo significativamente al efecto terapéutico. Tanto la Tolterodina como el metabolito 5-hidroximetilo tienen una alta especificidad para los receptores muscarínicos, y muestran actividad tanto insignificante o afinidad por otros receptores de neurotransmisores y otros objetivos potenciales celulares, tales como los canales de calcio.

Tolterodina tiene un efecto pronunciado en función de la vejiga. Efectos sobre los parámetros urodinámicos antes y 1 a 5 horas después de una dosis única de 6,4 mg de Tolterodina de liberación inmediata, se determinó en voluntarios sanos. Los principales efectos de Tolterodina en 1 a 5 horas fueron un aumento de la orina residual, lo que refleja un vaciamiento incompleto de la vejiga, y una disminución en la presión del detrusor. Estos hallazgos son consistentes con una acción antimuscarínica en el tracto urinario inferior.

Farmacocinética

Absorción: En un estudio con una solución de 14C-Tolterodina en voluntarios sanos que recibieron una dosis de 5 mg por vía oral, por lo menos el 77% de la dosis radiomarcada fue absorbido. La Tolterodina de liberación inmediata se absorbe rápidamente, y las concentraciones séricas máximas (Cmax) por lo general ocurren dentro de 1 a 2 horas después de la administración de una dosis, siendo esto proporcionales a la dosis en un intervalo de 1 a 4 mg.

Efecto de los alimentos: La ingesta de alimentos aumenta la biodisponibilidad de la Tolterodina (aumento promedio del 53%), pero no afecta a los niveles del metabolito

5-hidroximetil en metabolizadores rápidos. No es necesario realizar cambios ya que no se espera que sea un problema de seguridad y ajuste de dosis.

Distribución: La Tolterodina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a α1-glucoproteína ácida. Las concentraciones no unidas de Tolterodina promedio de 3,7% ± 0,13% con respecto al rango de concentración alcanzado en los estudios clínicos. El metabolito 5-hidroximetilo no se une ampliamente a proteínas, con un promedio de concentraciones de la fracción no consolidados del 36% ± 4,0%. La relación entre sangre y suero de Tolterodina y los promedios del metabolito 5-hidroximetilo son 0,6 y 0,8, respectivamente, lo que indica que estos compuestos no tienen una distribución amplia en los eritrocitos. El volumen de distribución de la administración de Tolterodina siguiente de una dosis intravenosa de 1,28mg es de 113 ± 26,7 L.

Metabolismo: La Tolterodina se metaboliza en el hígado tras la administración oral. La principal vía metabólica incluye la oxidación del grupo 5-metilo y es mediado por las enzimas del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y conduce a la formación de un metabolito farmacológicamente activo 5-hidroximetilo. Además su metabolismo conduce a formación del ácido 5-carboxílico y la N-5-carboxílico desalquilados metabolitos del ácido, que representan el 51% ± 14% y 29% ± 6,3% de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente.

Variabilidad en el metabolismo: Un subgrupo (alrededor del 7%) de la población carece de CYP2D6, la enzima responsable de la formación del metabolito 5-hidroximetil de Tolterodina. La ruta metabólica identificada para estos individuos ("metabolizadores pobres") es la desalquilación a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) a la N-Tolterodina desalquilado. El resto de la población se conoce como "metabolizadores rápidos". Los estudios farmacocinéticos revelaron que la Tolterodina se metaboliza más lentamente en los metabolizadores pobres que en los metabolizadores rápidos, lo cual resulta en suero significativamente mayor en concentraciones de Tolterodina y en concentraciones insignificantes de la 5-hidroximetil metabolito.

Excreción: Después de la administración de una dosis oral de 5 mg de una solución 14C-Tolterodina a voluntarios sanos, el 77% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 17% se recuperó en las heces en 7 días. Menos del 1% (<2,5% en los metabolizadores lentos) de la dosis se recuperó como Tolterodina intacta y del 5% al 14% (<1% en los metabolizadores lentos) se recuperó así como la participación activa de metabolito

5-hidroximetilo. Un resumen de la media (± desviación estándar) los parámetros farmacocinéticos de Tolterodina de liberación inmediata y del metabolito 5-hidroximetilo en metabolizadores rápidos (EM) y pobres (PM) se proporciona en la Tabla 1. Estos datos se obtuvieron luego de dosis únicas y múltiples de Tolterodina 4 mg administrados dos veces al día a 16 voluntarios sanos de sexo masculino (8 EM).

Tabla 1. Resumen de la media (± DE) de parámetros farmacocinéticos de la Tolterodina y su metabolito activo (5-hidroximetilo) en voluntarios sanos

\* El parámetro de la dosis normalizada de 4 mg a 2 mg.

Cmax = Concentración máxima en plasma; tmax = Tiempo de ocurrencia de Cmáx; Cavg = Promedio de la concentración plasmática; t1/2 = vida media de eliminación; CL/F = clearance oral aparente.

EM = metabolizadores rápidos; PM = metabolizadores lentos.

† = no aplicable.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: En la Fase 1, de dosis múltiples, estudios en los que se administró Tolterodina de liberación inmediata 4 mg (2 mg dos veces), las concentraciones séricas de Tolterodina y del metabolito 5-hidroximetilo fueron similares en voluntarios sanos de edad avanzada (64 a 80 años) y voluntarios sanos jóvenes (menores de 40 años). En otro estudio de fase 1, los voluntarios de edad avanzada (71 a 81 años) se les administró Tolterodina de liberación inmediata 2 o 4 mg. Las concentraciones medias en suero de Tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo en estos voluntarios de edad avanzada eran aproximadamente el 20% y 50% mayores, respectivamente, que lo reportado en voluntarios jóvenes sanos. Sin embargo, no hubo diferencias en general y se observaron en materia de seguridad entre los pacientes mayores y más jóvenes tratados con Tolterodina en la fase 3, de 12 semanas, los estudios clínicos controlados, por tanto no demuestran ajustes de dosis de Tolterodina para los pacientes de edad avanzada.

Sexo: La farmacocinética de Tolterodina de liberación inmediata y el 5-hidroximetilo no se ven influidos por el género. La media de la Cmax de la Tolterodina (1,6 mg/L en los hombres frente a 2,2 mg/L en mujeres) y el metabolito activo 5-hidroximetilo (2,2 mg/L en los hombres frente a 2,5 mg/L en las mujeres) son similares en hombres y mujeres que se encontraban tomando Tolterodina de liberación inmediata 2 mg. Los valores medios de AUC de la Tolterodina (6,7 ug/h/L en los hombres frente a 7,8 ug/h/L en mujeres) y el metabolito 5-hidroximetilo (10 ug/h/L en los varones frente a 11 ug/h/L en mujeres) son también similares. La vida media de eliminación de Tolterodina para hombres y mujeres es de 2,4 horas, y la vida media del 5-hidroximetilo es de 3,0 horas en mujeres y 3,3 horas en los hombres.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal puede alterar significativamente la disposición de Tolterodina de liberación inmediata y sus metabolitos. En un estudio realizado en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 mL/min, Tolterodina y el 5-hidroximetilo, los niveles de metabolitos fueron de aproximadamente 2.3 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal que en voluntarios sanos. Los niveles de exposición de otros metabolitos de Tolterodina (por ejemplo, ácido de Tolterodina, ácido N-desalquilada Tolterodina, N-Desalquilada Tolterodina, y la N-desalquilado Tolterodina hidroxilado) fueron significativamente mayores (10-30 veces) en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los voluntarios sanos. La dosis recomendada para pacientes con función renal significativamente reducida es de 1 mg dos veces al día.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática puede alterar significativamente la disposición de Tolterodina. En un estudio realizado en pacientes cirróticos, la eliminación y la vida media de Tolterodina fue más prolongada en los pacientes cirróticos (media, 7,8 horas) que en voluntarios sanos, jóvenes y ancianos (media de 2 a 4 horas). El aclaramiento de Tolterodina administrada por vía oral fue sustancialmente menor en los pacientes cirróticos (1,0 ± 1,7 L/h/kg) que en los voluntarios sanos (5,7 ± 3,8 L/h/kg). La dosis recomendada para pacientes con función hepática reducida de manera significativa es de 1 mg dos veces al día.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Está indicado para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva caracterizado por aumento de la frecuencia de micción y de la urgencia urinaria, con o sin

incontinencia de urgencia durante el día.

POSOLOGIA:

La dosis inicial recomendada es de 2 mg dos veces al día. Para los pacientes con insuficiencia hepática o con significativa reducción de la función renal o que están tomando medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A4, la dosis recomendada de Tolterodina es de 1 mg dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con retención urinaria, retención gástrica, o control del glaucoma de ángulo estrecho, miastenia gravis, colitis ulcerosa grave, dilatación aguda del colon. Además está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad al medicamento.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La anafilaxis y angioedema que requiere tratamiento de hospitalización y atención médica de emergencia se han producido con las primeras dosis o después del uso de Tolterodina. En el caso de dificultad para respirar, obstrucción de las vías respiratorias superiores, o una caída en la presión arterial, debe suspenderse el tratamiento de inmediato.

Riesgo de retención urinaria y retención gástrica: Los comprimidos deben administrarse con precaución en pacientes con flujo de salida vesical clínicamente significativa y obstrucción debido al riesgo de retención urinaria y digestiva en pacientes con trastornos obstructivos, como la estenosis pilórica, debido al riesgo de retención gástrica.

Disminución de la motilidad gastrointestinal: Al igual que otros antimuscarínicos, la droga debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales con disminución de la motilidad.

Glaucoma Controlado de ángulo estrecho: Se debe utilizar con precaución en pacientes tratados con glaucoma de ángulo estrecho.

Función Hepática y Renal reducida: En pacientes con la función hepática o renal reducida significativamente, la dosis recomendada es de 1 mg dos veces al día.

Pacientes con prolongación de QT congénito o adquirido: En un estudio sobre el efecto de la Tolterodina en el intervalo QT el efecto sobre el mismo parecía mayor para 8 mg/día (dos veces la dosis terapéutica), en comparación a 4 mg/día y fue más pronunciada en los metabolizadores lentos del CYP2D6 (PM) que en los metabolizadores rápidos (EMS). El efecto de Tolterodina 8 mg/día no fue tan grande como la observada después de cuatro días de dosis terapéutica con el control activo de moxifloxacina. Sin embargo, en el intervalo de confianza se superponen. Estas observaciones deben ser considerados en la práctica clínica ante la decisión de prescribir Tolterodina para los pacientes con un historial conocido de prolongación del intervalo QT o pacientes que están tomando la clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol). No ha habido ninguna asociación de Torsade de Pointes en el mercado internacional en la experiencia post-comercialización con Tolterodina.

Información para los pacientes

Los pacientes deben ser advertidos a actuar con cautela en las decisiones de participar en actividades potencialmente peligrosas hasta que los efectos de los medicamentos hayan sido determinadas.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad con Tolterodina se llevaron a cabo en ratones y ratas. A las dosis máxima tolerada en ratones (30 mg/kg/día), ratas hembra (20 mg/kg/día), y ratas macho (30 mg/kg/ día), los valores de AUC obtenidos para Tolterodina fueron 355, 291, y 462 mg/h/L respectivamente. En comparación, el valor humano AUC para una dosis de 2 mg administrados dos veces diario se estima en 34 mg/h/L. Así, la exposición de Tolterodina en los estudios de carcinogenicidad fue de 9 a 14 veces mayor de lo esperado en los seres humanos. No hay un aumento de tumores tanto en los ratones o ratas. No se observaron efectos mutagénicos de Tolterodina, detectados en una batería de pruebas in vitro, incluyendo los ensayos de mutación bacteriana (prueba de Ames) en 4 cepas de Salmonella typhimurium y en dos cepas de Escherichia coli, en ensayos de mutación genética en células de linfoma de ratón L5178Y, y pruebas de aberración cromosómica en linfocitos humanos. Tolterodina también fue negativa en vivo en el ensayo de micronúcleos de médula ósea en el ratón.

En ratones hembras tratadas durante 2 semanas antes del apareamiento y durante la gestación con 20 mg/kg/día (Correspondiente al valor del AUC de aproximadamente 500 mg/h/l), no arrojó efectos sobre la reproducción y el rendimiento o la fertilidad. En base a los valores de AUC, la exposición sistémica fue aproximadamente 15 veces mayor en los animales que en seres humanos. En ratones machos, una dosis de 30 mg/kg/día no indujo ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

El programa de la Fase 2 y 3 de ensayos clínicos para comprimidos incluyó 3071 pacientes que fueron tratados con Tolterodina (N = 2.133) o placebo (N = 938). Los pacientes fueron tratados con 1, 2, 4, u 8 mg/día para hasta 12 meses. No hubo diferencias en el perfil de seguridad de Tolterodina, fueron identificados en base a edad, sexo, raza y metabolismo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Tolterodina 2 mg dos veces en 986 pacientes y placebo en 683 pacientes expuestos durante 12 semanas en fase 3, de los estudios clínicos controlados.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos, sin embargo, proporcionan una base para identificar los eventos adversos que parecen estar relacionados con el consumo de drogas y la aproximación de las tasas. El 66% de los pacientes que recibieron 2 mg dos veces al día de Tolterodina informaron eventos adversos en comparación con 56% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos adversos más comunes reportados por los pacientes que recibieron la droga fueron sequedad de boca, dolor de cabeza, estreñimiento, vértigo, mareos, y dolor abdominal. La boca seca, estreñimiento, visión anormal (alteraciones de alojamiento), retención urinaria, y la xeroftalmía se espera como efectos secundarios de los fármacos antimuscarínicos.

Sequedad en la boca fue el evento adverso más frecuentemente informado en pacientes tratados con Tolterodina 2 mg dos veces en los ensayos de fase 3, ocurre en el 34,8% de los pacientes tratados y el 9,8% de los pacientes tratados con placebo. El 1% de los pacientes tratados discontinuaron el tratamiento debido a la sequedad bucal. La frecuencia de interrupción debido a eventos adversos fue mayor durante los primeros 4 semanas de tratamiento. 7% de los pacientes tratados con 2 mg dos veces al día suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con el 6% de los pacientes tratados con placebo. El evento adverso más común que provocó la interrupción de Tolterodina fué mareos y dolor de cabeza. El 3% de los pacientes tratados con 2 mg dos veces al día informó de un caso grave de efecto adverso frente a un 4% de los pacientes tratados con placebo. Importantes cambios en el ECG en QT y QTc, se ha demostrado en pacientes clínicos tratados con 2 mg dos veces al día. En la Tabla 5 se enumeran los eventos adversos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con 2 mg dos veces al día de Tolterodina en los estudios de 12 semanas. Las reacciones adversas se presentan independientemente de la causalidad

Tabla 5. \* Incidencia (%) de eventos adversos en la tasa de placebo y reportadas en > 1% de los pacientes tratados con comprimidos de Tolterodina 2 mg en 12 semanas, de los ensayos de fase 3.

\* Nº entero más próximo

Vigilancia postcomercialización

Los siguientes eventos han sido reportados en asociación con el uso de Tolterodina en todo el mundo en la experiencia postcomercialización:

General: Anafilaxis y angioedema;

Cardiovascular: Taquicardia, palpitaciones, edema periférico,

Sistema Nervioso Central / Periférico: Confusión, desorientación, pérdida de memoria, alucinaciones.

Informes de la agravación de los síntomas de la demencia (por ejemplo, confusión, desorientación, engaño) se han reportado después del uso de Tolterodina, se inició la terapia en pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Debido a que estos eventos son reportados de manera espontánea en todo el mundo de la post-comercialización en la experiencia, la frecuencia de eventos y el papel de la Tolterodina en su relación de causalidad no se puede determinar de manera fiable.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Inhibidores de CYP3A4: Ketoconazol, un inhibidor de la enzima que metaboliza el fármaco CYP3A4, aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de la Tolterodina cuando se coadministró en los sujetos que tenían los metabolizadores lentos. Para los pacientes tratados con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4, tales como azoles y otros antifúngicos (por ejemplo, itraconazol, miconazol) o antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina) o ciclosporina o vinblastina, la dosis recomendada de Tolterodina es de 1 mg dos veces al día.

Fluoxetina: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un potente inhibidor de la actividad de CYP2D6. En un estudio para evaluar el efecto de la fluoxetina sobre la farmacocinética de liberación inmediata de Tolterodina y sus metabolitos, se observó que la fluoxetina inhibió significativamente el metabolismo de Tolterodina en una amplia gama de metabolizadores, lo que resulta en un aumento de 4,8 veces del AUC de Tolterodina. Hubo un 52% de disminución de la Cmax y una disminución del 20% del AUC del metabolito 5-hidroximetilo. La fluoxetina por lo tanto altera la farmacocinética en pacientes de metabolizadores extensos al parecerse al perfil farmacocinético en metabolizadores lentos. La suma de las concentraciones séricas de Tolterodina sin enlazar inmediatamente luego de su liberación y el metabolito 5-hidroximetil son sólo el 25% más alto durante la interacción. No se requiere ajuste de dosis cuando se coadministra con la fluoxetina.

Otros fármacos metabolizados por el citocromo P450: La Tolterodina no produce interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP. In vivo los datos de interacción de drogas muestran que la liberación inmediata de Tolterodina no da lugar a inhibiciones clínicamente relevantes de la CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19 o 3A4, como se evidencia por la falta de influencia de marcadores de drogas como cafeína, debrisoquina, S-warfarina y omeprazol.

Los datos in vitro muestran que la Tolterodina es un inhibidor competitivo de la CYP2D6 a altas concentraciones (Ki 1,05 M), mientras que Tolterodina así como el 5-hidroximetilo carecen por completo de un gran potencial inhibidor sobre las otras isoenzimas.

Los inhibidores del CYP3A4: Warfarina: En voluntarios sanos, la coadministración de Tolterodina de 4 mg durante 7 días y una dosis única de warfarina 25 mg en el día 4 no tuvo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina, el Factor VII de supresión, o sobre la farmacocinética de la warfarina. El pomelo y el zumo de pomelo inhiben los efectos de la CYP3A4 en los enterocitos intestinales, y en aquellos metabolizadores lentos que utilizan esta enzima, ésta interacción puede alcanzar unos niveles significativos.

Anticonceptivos orales: La Tolterodina 4mg (2 mg dos veces) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de un anticonceptivo oral (etinil estradiol 30 mg/levonorgestrel 150 mg) como se evidencia sobre el seguimiento de etinil estradiol y levonorgestrel sobre 2 meses del ciclo en mujeres voluntarias sanas.

Diuréticos: La coadministración de Tolterodina de hasta 8 mg (4 mg dos veces) hasta 12 semanas con agentes diuréticos, tales como indapamida, hidroclorotiazida, triamtereno, bendroflumetiazida, clorotiazida, methylchlorothiazide, o furosemida, no causa ningún efecto adverso electrocardiográfico (ECG).

SOBREDOSIFICACION:

Un niño de 27 meses de edad que ingirió entre 5 y 7 comprimidos de Tolterodina de 2 mg fue tratado con una suspensión de carbón activado y fue hospitalizado durante la noche con síntomas de boca seca quien luego se recuperó.

Tratamiento de la Sobredosis

La sobredosis de Tolterodina potencialmente puede resultar en graves efectos anticolinérgicos centrales y deben ser tratados en consecuencia. La monitorización del ECG, se recomienda en el caso de sobredosis. En los perros, los cambios en el intervalo QT (ligera prolongación de 10% a 20%) se observaron a una dosis suprafarmacológica de 4,5 mg/kg, que es aproximadamente 68 veces mayor que la dosis recomendada en humanos. En los ensayos clínicos de voluntarios normales y pacientes, la prolongación del intervalo QT, se observó con Tolterodina a dosis de hasta 8 mg (4 mg dos veces) y dosis más altas no fueron evaluados.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS -Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Los pacientes deben ser informados de que los agentes antimuscarínicos como la Tolterodina pueden producir los siguientes efectos: Visión borrosa, mareos o somnolencia por lo que no se recomienda el uso de maquinaria pesada durante el proceso de tratamiento.

Embarazo (Categoría C). A dosis orales de 20 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces la exposición humana), no se observaron anomalías o malformaciones en los ratones. Cuando se administra a dosis de 30 a 40 mg/kg/día, Tolterodina ha demostrado ser embrioletal, reduce el peso fetal y aumenta la incidencia de anomalías fetales (paladar hendido, anomalías digitales, hemorragia intra-abdominal, y diversas anomalías esqueléticas, principalmente reducción de la osificación) en ratones. Con estas dosis, los valores de AUC fueron aproximadamente un 20 a 25 veces más alto que en los seres humanos. Por lo tanto, la Tolterodina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La Tolterodina se excreta en la leche en los ratones. Las crías de los ratones hembra tratados con Tolterodina 20 mg/kg/día durante el período de lactancia se había reducido ligeramente el peso corporal ganado. No se sabe si Tolterodina se excreta en la leche humana, por lo tanto, no debe ser administrada durante la lactancia. Se debe tomar e interrumpir la lactancia o de dejar administrar Tolterodina en madres lactantes.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 100 comprimidos recubiertos. Uso hospitalario

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C.

Este medicamento debe ser usado únicamente por prescripción médica, y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de éste medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma éste producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M. S. P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS