

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Detrusitol Retard 2 mg cápsulas de libertação prolongada
Detrusitol Retard 4 mg cápsulas de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de libertação prolongada contém 2 mg ou 4 mg de tartarato de tolterrodina, correspondendo a 1,37 mg e 2,74 mg de tolterrodina, respectivamente.

Cada cápsula de libertação prolongada de 2 mg contém um máximo de 61,52 mg de sacarose.
Cada cápsula de libertação prolongada de 4 mg contém um máximo de 123,07 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de libertação prolongada.

A cápsula de libertação prolongada de 2 mg é verde-azul, com impressão a branco (símbolo e 2).
A cápsula de libertação prolongada de 4 mg é azul, com impressão a branco (símbolo e 4).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da incontinência urinária por imperiosidade e/ou do aumento da frequência urinária (polaquiúria) e urgência miccional, em doentes com síndrome da bexiga hiperactiva.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos (incluindo idosos):

A dose recomendada é de 4 mg uma vez por dia, excepto em doentes com alteração da função hepática ou com a função renal gravemente diminuída (taxa de filtração glomerular ≤ 30 ml/min), para quem a dose recomendada é de 2 mg uma vez por dia (ver secções 4.4 e 5.2). Se surgirem efeitos indesejáveis incómodos, a dose pode ser reduzida de 4 mg para 2 mg uma vez por dia.

As cápsulas de libertação prolongada podem ser administradas com ou sem alimentos e devem ser deglutidas inteiras.

O efeito da terapêutica deverá ser reavaliado após 2 a 3 meses de tratamento (ver secção 5.1).

Doentes Pediátricos:

A eficácia de Detrusitol Retard em crianças não foi demonstrada (ver secção 5.1). Assim, Detrusitol Retard não é recomendado para crianças.

4.3 Contra-indicações

A tolterrodina está contra-indicada em doentes com:
- retenção urinária,

- glaucoma de ângulo fechado não controlado,
- miastenia grave,
- hipersensibilidade conhecida à tolterrodina ou aos excipientes,
- colite ulcerosa grave,
- megacólon tóxico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A tolterrodina deve ser utilizada com precaução em doentes com:

- obstrução significativa do fluxo urinário com risco de retenção urinária
- distúrbios obstrutivos gastrointestinais, como estenose pilórica
- diminuição da função renal (ver secções 4.2 e 5.2)
- doença hepática (ver secções 4.2 e 5.2)
- neuropatia do sistema nervoso autónomo
- hérnia do hiato
- risco de motilidade gastrointestinal diminuída

A administração de doses múltiplas diárias totais de 4 mg de tolterrodina (dose terapêutica) ou 8 mg (dose supraterapêutica), por via oral na formulação de libertação imediata, demonstrou prolongar o intervalo QT (ver secção 5.1). A relevância clínica destes achados não é clara e dependerá da dos factores de risco individuais de cada doente e da susceptibilidade existente.

A tolterrodina deverá ser utilizada com precaução nos doentes com factores de risco para o prolongamento do intervalo QT, incluindo:

- Prolongamento do intervalo QT de origem congénita ou adquirida (devidamente documentada);
- Alterações electrolíticas nomeadamente hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia;
- Bradicardia;
- Doenças cardíacas relevantes pré-existentes (por exemplo, cardiomiopatia, isquémia do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva);
- Administração concomitante de fármacos que se sabe poderem prolongar o intervalo QT, incluindo os antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, procaínamida) e de classe III (por exemplo, amiodarona, sotalolol).

Este facto é particularmente importante quando se administram inibidores potentes do CYP3A4 (ver secção 5.1). A terapêutica concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 deverá ser evitada (ver secção 4.5 Interações).

Tal como em todos os tratamentos para os sintomas de urgência e incontinência urgente, antes de se iniciar o tratamento, devem ser excluídas as condições orgânicas responsáveis pela urgência e frequência urinária.

Este medicamento não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, síndrome de mal-absorção à glucose-galactose ou deficiência em sacarase-isomaltase.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A administração concomitante de medicação sistémica com potentes inibidores do CYP3A4, tais como antibióticos macrólidos (eritromicina e claritromicina), agentes antifúngicos (cetoconazol e itraconazol) e antiproteases, não é recomendada devido ao aumento das concentrações séricas de tolterrodina em metabolizadores fracos do CYP2D6 com risco (subsequente) de sobredosagem (ver secção 4.4).

A administração concomitante de outros fármacos que possuam propriedades antimuscarínicas pode originar efeitos terapêuticos e efeitos indesejáveis mais pronunciados. Contrariamente, o efeito

terapêutico da tolterrodina pode ser reduzido por administração concomitante de agonistas dos receptores colinérgicos muscarínicos.

O efeito de fármacos procinéticos como a metoclopramida e o cisaprida pode ser diminuído devido à tolterrodina.

O tratamento concomitante com fluoxetina, (um potente inibidor do CYP2D6), não originou uma interacção clinicamente significativa, uma vez que a tolterrodina e o seu metabolito dependente do CYP2D6, tolterrodina 5-hidroximetil, são equipotentes.

Os estudos de interacção medicamentosa demonstraram não existirem interacções com a varfarina ou com contraceptivos orais combinados (etinil estradiol/levonorgestrel).

Um ensaio clínico indicou que a tolterrodina não é um inibidor metabólico do CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 ou 1A2. Por conseguinte, não é previsível um aumento dos níveis plasmáticos de fármacos metabolizados por estas isoenzimas, quando administrados em associação com a tolterrodina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação suficiente sobre a utilização da tolterrodina na mulher grávida.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Consequentemente, a administração de Detrusitol Retard não está recomendada durante a gravidez.

Aleitamento

Informação sobre a excreção de tolterrodina no leite humano não está disponível. A administração de tolterrodina deve ser evitada durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de conduzir ou utilizar máquinas pode ser afectada negativamente, dado que este fármaco pode provocar distúrbios de acomodação e influenciar o tempo de reacção.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tolterrodina, devido aos seus efeitos farmacológicos, pode causar efeitos antimuscarínicos ligeiros a moderados, como secura da boca, dispepsia e olhos secos.

A tabela seguinte reflecte os dados obtidos nos ensaios clínicos e na experiência após a comercialização com Detrusitol Retard. O efeito adverso mais frequentemente relatado foi secura de boca, que ocorreu em 23,4% dos doentes tratados com Detrusitol Retard e em 7,7% dos doentes a quem foi administrado placebo.

	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes ≥1/100 e <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000 e <1/100	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações		Sinusite		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade não especificada	Reacções anafilácticas
Perturbações do foro psiquiátrico			Nervosismo	Confusão, alucinações, desorientação

Doenças do sistema nervoso		Tonturas, sonolência, cefaleias	Parestesia, disfunção da memória	
Afecções oculares		Olhos secos, distúrbios visuais, incluindo distúrbios de acomodação		
Afecções do ouvido e do labirinto			Vertigens	
Cardiopatias			Palpitações, insuficiência cardíaca, arritmia	Taquicardia
Vasculopatias				Rubor
Doenças gastrointestinais	Secura da boca	Dispepsia, obstipação, dor abdominal, flatulência, diarreia		Refluxo gastro-esofágico, vômitos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Edema angioneurótico, pele seca
Doenças renais e urinárias		Disúria	Retenção urinária	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, edema periférico	Precordialgia	

Foram notificados após início do tratamento com tolterrodina, casos de agravamento dos sintomas de demência (por exemplo confusão, desorientação, alucinação), em doentes a tomar inibidores da colinesterase para o tratamento da demência.

Doentes Pediátricos:

Em dois estudos pediátricos de fase III, aleatorizados, controlados por placebo, de dupla ocultação, realizados durante 12 semanas, para os quais foram recrutados um total de 710 doentes pediátricos, a proporção de doentes com infecções do tracto urinário, diarreia e comportamento anómalo, foi superior em doentes tratados com tolterrodina do que com placebo (infecção do tracto urinário: tolterrodina 6,8%, placebo 3,6%; diarreia: tolterrodina 3,3%, placebo 0,9%; comportamento anómalo: tolterrodina 1,6%, placebo 0,4%) (ver secção 5.1).

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de tartarato de tolterrodina administrada a voluntários humanos foi 12,8 mg em dose única sob a forma farmacêutica de libertação imediata. Os efeitos adversos mais graves observados foram distúrbios de acomodação e dificuldades na micção.

Uma situação de sobredosagem com tolterrodina deve tratar-se com lavagem gástrica e administração de carvão activado. Tratar sintomaticamente da seguinte forma:

- Efeitos anticolinérgicos centrais graves (por ex. alucinações, excitação grave): administrar fisostigmina
- Convulsões ou excitação acentuada: administrar benzodiazepinas
- Insuficiência respiratória: efectuar respiração artificial
- Taquicardia: administrar bloqueadores-beta
- Retenção urinária: efectuar cateterização

- Midríase: administrar pilocarpina, colírio e/ou colocar o doente em ambiente escuro

Observou-se um aumento do intervalo QT com a administração da dose total diária de 8 mg de tolterrodina em formulação de libertação imediata durante 4 dias (o que corresponde ao dobro da dose diária recomendada em formulação de libertação imediata e ao triplo da exposição plasmática observada com a administração das cápsulas de libertação prolongada). Caso ocorra uma situação de sobredosagem com a tolterrodina deverão adoptar-se as medidas padrão para controlo do prolongamento do intervalo QT.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.4.2.2. Medicamentos usados na incontinência urinária.
Classificação ATC: G04B D07

A tolterrodina é um antagonista de tipo competitivo, específico dos receptores muscarínicos, exibindo uma selectividade para a bexiga, superior às glândulas salivares, *in vivo*. Um dos metabolitos da tolterrodina (o derivado 5-hidroximetil) apresenta um perfil farmacológico semelhante ao do composto inicial. Nos indivíduos metabolizadores fortes, este metabolito contribui significativamente para o efeito terapêutico da tolterrodina (ver 5.2).

Espera-se efeito terapêutico num prazo de 4 semanas.

Num programa de fase III, o objectivo primário foi a redução do número de episódios de incontinência por semana e os objectivos secundários foram redução do número de micções por 24 horas e aumento do volume médio por micção. Estes parâmetros estão descritos na tabela seguinte:

Efeito do tratamento com 4 mg de Detrusitol Retard uma vez por dia, após 12 semanas, comparativamente com o placebo. Variação absoluta e percentagem de variação em relação ao início. Diferença do tratamento de Detrusitol vs. placebo: variação média estimada dos quadrados mínimos e intervalo de confiança de 95%.

	Detrusitol Retard 4 mg 1 vez por dia (n=507)	Placebo (n=508)	Diferença do tratamento vs. placebo: variação média e IC de 95%	Valor estatístico vs. placebo (valor <i>p</i>)
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) no grupo de Detrusitol Retard e 15,7% (80/508) no grupo placebo relataram que subjectivamente estão isentos ou tiveram mínimos problemas de bexiga.

O efeito da tolterrodina foi avaliado em doentes, examinados através de estudos urodinâmicos na linha basal e dependendo dos resultados urodinâmicos obtidos, os doentes foram alocados ao grupo urodinâmico positivo (urgência miccional motora) ou ao grupo urodinâmico negativo (urgência

miccional sensorial). Dentro de cada grupo, os doentes foram aleatorizados para serem medicados com tolterrodina ou com placebo. Não se conseguiram retirar evidências convincentes deste estudo sobre a superioridade dos efeitos da tolterrodina sobre o placebo nos doentes com urgência miccional sensorial.

Os efeitos clínicos da tolterrodina sobre o intervalo QT foram investigados através de ECGs realizados a mais de 600 doentes tratados, incluindo idosos e doentes com doença cardiovascular pré-existente. As alterações no intervalo QT não diferiram significativamente entre o placebo e os grupos de tratamento.

O efeito da tolterrodina no prolongamento do intervalo QT foi ainda investigado em 48 voluntários saudáveis de ambos os sexos com idades compreendidas entre os 18 e os 55 anos, a quem foram administrados 2 mg BID e 4 mg BID de tolterrodina na formulação de libertação imediata. Os resultados (Fridericia) no pico da concentração plasmática de tolterrodina (1 hora) demonstraram aumentos médios do intervalo QTc de 5,0 e de 11,8 milissegundos para as doses de tolterrodina de 2 mg BID e de 4 mg BID, respectivamente, e de 19,3 milissegundos para a moxifloxacina (400 mg) utilizada como controlo interno activo. Através de modelo farmacocinético/farmacodinâmico prevê-se que o incremento do intervalo QTc nos metabolizadores fracos (deficientes em CYP2D6) tratados com 2 mg BID de tolterrodina seja comparável aos resultados obtidos nos metabolizadores fortes tratados com 4 mg BID de tolterrodina. Para ambas as dosagens, e independentemente do perfil metabólico de cada indivíduo, nenhum deles excedeu os 500 milissegundos para o QTcF absoluto ou os 60 milissegundos de alteração relativamente aos valores basais, que são considerados os limites de especial preocupação. A administração de uma dose de 4 mg BID corresponde ao triplo da exposição plasmática (C_{max}) obtida com a dose terapêutica mais elevada das cápsulas de Detrusitol Retard.

Doentes Pediátricos

A eficácia na população pediátrica não foi demonstrada. Foram realizados dois estudos pediátricos de fase III, aleatorizados, controlados por placebo, de dupla ocultação, durante 12 semanas, utilizando cápsulas de libertação prolongada de tolterrodina. Foram estudados um total de 710 doentes pediátricos (486 com tolterrodina e 224 com placebo), com idades compreendidas entre os 5-10 anos, com aumento da frequência urinária e incontinência urinária. Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos, em ambos os ensaios, relativamente à alteração do número de episódios semanais de incontinência, em relação à base de referência (ver secção 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Propriedades farmacocinéticas específicas desta forma farmacêutica: As cápsulas de libertação prolongada de tolterrodina proporcionam uma absorção mais lenta da tolterrodina que os comprimidos de libertação imediata. Como resultado, as concentrações séricas máximas são observadas 4 (2-6) horas após administração das cápsulas. O tempo de semi-vida aparente da tolterrodina administrada na cápsula é de cerca de 6 horas nos metabolizadores fortes e 10 horas nos metabolizadores fracos (deficientes em CYP2D6). As concentrações do estado estacionário são atingidas em 4 dias após a administração das cápsulas.

A biodisponibilidade das cápsulas não é influenciada pelos alimentos.

Absorção: Após administração oral, a tolterrodina sofre o efeito de primeira passagem no fígado, sendo catalizada pela CYP2D6, formando-se o derivado 5-hidroximetil, principal metabolito farmacologicamente equipotente.

A biodisponibilidade absoluta da tolterrodina é de 17% nos metabolizadores fortes, a maioria dos doentes e de 65% nos metabolizadores fracos (deficientes em CYP2D6).

Distribuição: A tolterrodina e o metabolito 5-hidroximetil ligam-se primeiramente ao orosomucóide. As fracções não ligadas são 3,7% e 36%, respectivamente. O volume de distribuição da tolterrodina é de 113 litros.

Eliminação: Após administração oral, a tolterrodina é extensivamente metabolizada no fígado. A principal via metabólica da tolterrodina é mediada pela enzima polimórfica CYP2D6, conduzindo à

formação do metabolito 5-hidroximetil. O metabolismo posterior conduz à formação dos metabolitos ácido 5- carboxílico e ácido 5- carboxílico N-desalquilado, que constituem 51% e 29% dos metabolitos recuperados na urina, respectivamente. Uma minoria da população (cerca de 7%) tem a actividade do CYP2D6 diminuída. Nestes indivíduos (metabolizadores fracos), a via metabólica identificada é por desalquilação através da CYP3A4, originando a tolterrodina N-desalquilada, que não contribui para o efeito clínico. A restante população é referida como metabolizadores fortes. A depuração sistémica da tolterrodina nos metabolizadores fortes é de cerca de 30 l/h. Nos metabolizadores fracos, a depuração reduzida origina concentrações séricas significativamente superiores de tolterrodina (cerca de 7 vezes) e são observadas concentrações negligenciáveis do metabolito 5-hidroximetil.

O metabolito 5-hidroximetil é farmacologicamente activo e equipotente em relação à tolterrodina. Devido às diferentes características de ligação às proteínas da tolterrodina e do metabolito 5-hidroximetil, a exposição (AUC) da tolterrodina não ligada nos metabolizadores fracos é semelhante à exposição combinada da tolterrodina não ligada e do metabolito 5-hidroximetil em doentes com actividade CYP2D6, aos quais é administrado o mesmo regime posológico. A segurança, a tolerância e a resposta clínica são semelhantes independentemente do fenotipo.

A excreção da radioactividade após administração da [¹⁴C] -tolterrodina é aproximadamente 77% na urina e 17% nas fezes. Foi excretada uma quantidade inferior a 1% da dose sob a forma de fármaco inalterado e cerca de 4% sob a forma de metabolito 5-hidroximetil. O metabolito carboxilado e o metabolito desalquilado correspondente contabilizam cerca de 51% e 29% da recuperação urinária, respectivamente.

A farmacocinética é linear para o intervalo das doses terapêuticas.

Grupo de doentes específicos:

Função hepática diminuída: Observou-se uma exposição cerca de 2 vezes superior da tolterrodina não ligada e do metabolito 5-hidroximetil, em doentes com cirrose hepática (ver secções 4.2 e 4.4).

Função renal diminuída: A exposição média de tolterrodina não ligada e do seu metabolito 5-hidroximetil é dupla nos doentes com a função renal gravemente diminuída (depuração da inulina com taxa de filtração glomerular ≤ 30 ml/min). Os níveis plasmáticos dos outros metabolitos foram marcadamente superiores (até 12 vezes) nestes doentes. A relevância clínica da exposição superior destes metabolitos é desconhecida. Não existem dados para a função renal ligeira a moderadamente diminuída (ver secções 4.2 e 4.4).

Doentes Pediátricos

A exposição da fracção activa por mg de dose é semelhante em adultos e adolescentes. A exposição média da fracção activa por mg de dose é, aproximadamente, o dobro em crianças entre os 5 e 10 anos de idade do que em adultos (ver secções 4.2 e 5.1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade, genotoxicidade, carcinogenicidade e segurança farmacológica, não se observaram efeitos clinicamente relevantes, excepto os que estão relacionados com o efeito farmacológico do fármaco.

No ratinho e no coelho foram realizados estudos de reprodução.

No ratinho não ocorreram efeitos da tolterrodina na fertilidade e na função reprodutora. A tolterrodina originou morte embrionária e malformações com níveis de exposição plasmática (C_{max} ou AUC) 20 ou 7 vezes superiores aos observados no ser humano tratado.

No coelho não foram observados efeitos de malformação, contudo os estudos foram realizados com exposições plasmáticas 20 ou 3 vezes superiores (C_{max} ou AUC) às esperadas no ser humano tratado.

A tolterrodina, assim como os seus metabolitos activos no ser humano, prolongam a duração do potencial de acção (repolarização a 90%) nas fibras de Purkinje de cães (14 a 75 vezes os níveis

terapêuticos) e bloqueiam a corrente de potássio através de canais hERG (*human ether-a-go-go-related*), obtidos por clonagem do gene humano (0,5 a 26,1 vezes os níveis terapêuticos). Foi observado em cães, um prolongamento do intervalo QT após administração da tolterrodina e seus metabolitos humanos (3,1 a 61,0 vezes os níveis terapêuticos). Desconhece-se a importância clínica destes dados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula de liberação prolongada:

Esferas de açúcar (contendo sacarose e amido de milho)
Hipromelose

Surelease E-7-9010 transparente:

Etilcelulose
Triglicéridos de cadeia média
Ácido oleico

Composição da cápsula de liberação prolongada:

Gelatina

Tinta de impressão:

Goma laca
Dióxido de titânio (E 171)
Propilenoglicol
Simeticone

Corantes utilizados nas cápsulas de liberação prolongada de 2 mg azuis-verdes:

Indigotina (E 132)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

Corantes utilizados nas cápsulas de ação prolongada de 4 mg azuis:

Indigotina (E 132)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Frascos: conservar no recipiente de origem.

Blister: manter o *blister* dentro da cartonagem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas de libertação prolongada de Detrusitol Retard estão acondicionadas em blisters de PVC/PVDC e folha de alumínio, selados pelo calor com um filme de PVDC, ou em frascos de HDPE com tampas de LDPE.

Apresentações:

As cápsulas de libertação prolongada de 2 mg e 4 mg de Detrusitol Retard, estão disponíveis em embalagens blisters de 7, 14, 28, 49, 84, 98 e 280 cápsulas e em frascos de 30, 100 e 200 cápsulas. As embalagens hospitalares estão disponíveis em embalagens blisters de 80, 160 e 320 cápsulas.

Podem não estar comercializadas todas as apresentações registadas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10,
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

2 mg x 7 cápsulas libertação prolongada, em blister	3775186
2 mg x 14 cápsulas libertação prolongada, em blister	3775285
2 mg x 28 cápsulas libertação prolongada, em blister	3775384
2 mg x 49 cápsulas libertação prolongada, em blister	3775483
2 mg x 80 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776184
2 mg x 84 cápsulas libertação prolongada, em blister	3775582
2 mg x 98 cápsulas libertação prolongada, em blister	3775681
2 mg x 160 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776283
2 mg x 280 cápsulas libertação prolongada, em blister	3775780
2 mg x 320 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776382
2 mg x 30 cápsulas libertação prolongada, em frasco	3775889
2 mg x 90 cápsulas libertação prolongada, em frasco	3775988
2 mg x 100 cápsulas libertação prolongada, em frasco	3776085
4 mg x 7 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776481
4 mg x 14 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776580
4 mg x 28 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776689
4 mg x 49 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776788
4 mg x 80 cápsulas libertação prolongada, em blister	3777489
4 mg x 84 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776887
4 mg x 98 cápsulas libertação prolongada, em blister	3776986
4 mg x 160 cápsulas libertação prolongada, em blister	3777588
4 mg x 280 cápsulas libertação prolongada, em blister	3777083
4 mg x 320 cápsulas libertação prolongada, em blister	3777687
4 mg x 30 cápsulas libertação prolongada, em frasco	3777182
4 mg x 90 cápsulas libertação prolongada, em frasco	3777281
4 mg x 100 cápsulas libertação prolongada, em frasco	3777380

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23/10/2001.

Data da última renovação: 23/11/2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2010