

DETRUSITOL® LA

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA

Cápsula de liberação prolongada

4 mg



**DETRUSITOL® LA
tartarato de tolterodina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Detrusitol® LA

Nome genérico: tartarato de tolterodina

APRESENTAÇÕES

Detrusitol® LA cápsulas de liberação prolongada de 4 mg em embalagens contendo 7 ou 30 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

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).



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Detrusitol® LA (tartarato de tolterodina) cápsulas de liberação prolongada é indicado para o tratamento de bexiga hiperativa, com sintomas de urgência miccional, aumento na frequência de micções, com ou sem urge-incontinência.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Detrusitol® LA 2 mg cápsulas foi avaliado em 29 pacientes em um estudo de dose-efeito de Fase 2. Detrusitol® LA 4 mg foi avaliado para o tratamento de bexiga hiperativa com sintomas de incontinência de urgência e frequência urinária em um estudo randomizado, placebo-controlado, multicêntrico, duplo-cego, de Fase 3, de 12 semanas. Um total de 507 pacientes recebeu Detrusitol® LA 4 mg uma vez ao dia de manhã e 508 receberam placebo. A maioria dos pacientes era caucasiana (95%) e do sexo feminino (81%), com uma idade média de 61 anos (variando entre 20 a 93 anos). No estudo, 654 pacientes (42%) tinham entre 65 e 93 anos de idade. O estudo incluiu pacientes conhecidamente responsivas a tolterodina de liberação imediata e outros medicamentos anticolinérgicos, entretanto, 47% dos pacientes nunca tinha recebido tratamento medicamentoso prévio para bexiga hiperativa. Na entrada no estudo 97% dos pacientes teve pelo menos 5 episódios de incontinência de urgência por semana e 91% dos pacientes tinha 8 ou mais micções por dia. O endpoint primário de eficácia foi a alteração no número médio de episódios de incontinência por semana na Semana 12 a partir da linha de base. Os endpoints secundários de eficácia incluíram a alteração no número médio de micções por dia e do volume médio por micção na Semana 12 a partir da linha de base.

Tabela 1. Intervalos de confiança 95% (IC) para a diferença entre Detrusitol® LA (4 mg por dia) e placebo para a alteração média na Semana 12 da linha de base*

	Detrusitol® LA (n=507)	Placebo (n=508) [†]	Diferença de tratamento vs. placebo (IC95%)
Número de episódios de incontinência/ semana			
Média na linha de base	22,1	23,3	-4,8 [‡]
Alteração média da linha de base	-11,8 (DP 17,8)	-6,9 (DP 15,4)	(-6,9; -2,80)
Número de micções/ dia			
Média na linha de base	10,9	11,3	-0,6 [‡]
Alteração média da linha de base	-1,8 (DP 3,4)	-1,2 (DP 2,9)	(-1,0; -0,2)
Volume por micção (mL)			
Média na linha de base	141	136	20 [‡]
Alteração média da linha de base	34 (DP 51)	14 (DP 41)	(14; 26)

DP = desvio padrão
* Análise de intenção-de-tratamento
† 1 a 2 pacientes faltando no grupo placebo para cada parâmetro de eficácia
‡ A diferença entre Detrusitol® LA e placebo foi estatisticamente significativa

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Detrusitol® LA 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 item 3. Características Farmacológicas).

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-controlado, 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 2: 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 coadministração da tolterodina 2 mg, duas vezes ao dia, com inibidores potentes da CYP3A4 em pacientes que são metabolizadores fracos da CYP2D6 (vide item 5. Advertências e Precauções e vide item 10. Superdose).

A Tabela 3 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 a leitura automática e manual do intervalo QT não é conhecido.

Tabela 3: Alteração média (IC) do intervalo QTc dos valores basais para o estado de equilíbrio (4º dia de administração) no Tmáx (em relação ao placebo)

Fármaco/Dose	n	QTcF (ms) (manual)	QTcF (ms) (automático)	QTcP (ms) (manual)	QTcP (ms) (automático)
tolterodina 2 mg, 2x/dia ¹	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 4 mg, 2x/dia ¹	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 Tmáx de 1 h: Intervalo de Confiança 95%

² No Tmáx 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 item 5. Advertências e Precauções e item 10. Superdose).

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 Cmáx 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 Cmáx e Cmín 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 proteica 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-hidroximetil. 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-hidroximetil em portadores de cirrose hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

Insuficiência Renal: A exposição média de tolterodina livre e de seu metabólito 5-hidroximetil 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 item 8. Posologia – Uso em Insuficiência Renal e item 5. 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 (Cmáx 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 (Cmáx ou AUC) que as esperadas em humanos tratados.

Redução do peso fetal, embriofetalidade 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 prolonga 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).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Detrusitol® LA é contraindicado à pacientes com:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Detrusitol® LA deve ser administrado com cautela à pacientes com:

- Risco de retenção urinária;
- Risco de diminuição da motilidade gastrintestinal;
- Insuficiência renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e vide item 3. Características Farmacológicas);
- Insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e vide item 3. Características Farmacológicas);
- Glaucoma controlado de ângulo estreito;
- Miastenia grave.

Em um estudo sobre o efeito de Detrusitol® LA 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 item 3. Características Farmacológicas).



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 item 8. Posologia e Modo de Usar e vide item 6. 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.

6. 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 significante.

O cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de tolterodina quando coadministrado 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 item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções).

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Detrusitol® LA deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: cápsula gelatinosa dura azul.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral: Detrusitol® LA pode ser administrado com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras (vide item 3. Características Farmacológicas).

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 item 5. 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 item 5. 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 item 5. Advertências e Precauções – Inibidores CYP3A4 e item 6. Interações Medicamentosas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Omitida: Caso o paciente esqueça-se de tomar Detrusitol® LA no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Detrusitol® LA pode causar efeitos antimuscarínicos de leves a moderados, tais como boca seca, dispesia e diminuição do lacrimejamento.

Ensaios clínicos: 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, dispesia, 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 anafilactoides.

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.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose máxima administrada de Detrusitol® LA 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 item 5. Advertências e Precauções e vide item 3. Características Farmacológicas).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0172

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions, LLC
Winchester, Kentucky – EUA

Embalado por:

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

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP
CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

DLACAP_01





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/14		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">INFORMAÇÕES AO PACIENTE 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE 7. Cuidados de armazenamento do medicamento.DIZERES LEGAIS	VP e VPS	4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30 4 MG CAP LIB PROL CT FR PLAS OPC X 7