

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

RANTUDIL 90 Retard 90 mg cápsulas de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de libertação prolongada contém 90 mg de acetaminofeno.

Excipiente(s):

Lactose mono-hidratada - 63 mg

Tartrazina (E102) - 0,072 mg-0,096 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de libertação prolongada.

Cápsula de gelatina de cabeça verde escuro e corpo laranja, com impressão "Rantudil 90 Retard/Bial".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático de situações dolorosas/inflamatórias agudas ou crónicas e de agudizações de patologia crónica, nomeadamente:

- Afecções reumáticas (artrite reumatóide, espondilites seronegativas).
- Tendinites, tenossinovites, bursites.
- Crises agudas de gota, lumbago, ciática.
- Osteoartrose.
- Situações traumáticas: distensões, entorses, contusões.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose média usual para os adultos é de uma cápsula de libertação prolongada de RANTUDIL 90 Retard, 1 a 2 vezes por dia. As cápsulas de libertação prolongada devem ser ingeridas inteiras, com um pouco de líquido, de preferência após ingestão de algum alimento. Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

Insuficiência renal e hepática

Devem ser tomadas precauções quando se administra um AINE a doentes com insuficiência renal e hepática. Em doentes com disfunção renal e hepática ligeira a moderada a dose inicial deve ser reduzida. Não se deve administrar acetaminofeno a doentes com insuficiência renal e/ou hepática grave (ver secção 4.3).

Crianças e adolescentes

Não se recomenda o uso de RANTUDIL 90 Retard em crianças e adolescentes com idade inferior a 14 anos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à acetaminofeno ou a qualquer dos excipientes.

História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE. Úlcera péptica/hemorragia activa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada).

Insuficiência hepática, renal ou cardíaca grave (ver secção 4.4).

Tal como com quaisquer outros anti-inflamatórios não esteróides (AINE) RANTUDIL 90 Retard está também contra-indicado nos doentes em que as crises de asma, urticária ou rinite aguda sejam precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINE.

Doentes com hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias activas.

Doentes com alterações inexplicadas da hematopoiese ou sistema de coagulação.

Último trimestre de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secções 4.2. e informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionada).

Idosos

Os idosos apresentam uma maior frequência de reacções adversas com AINE, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais.

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal

Têm sido notificados com todos os AINE casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves. O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração é maior com doses mais elevadas de AINE, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos. Nestas situações os doentes devem ser instruídos no sentido de informar o seu médico assistente sobre a ocorrência de sintomas abdominais e de hemorragia digestiva, sobretudo nas fases iniciais do tratamento. Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A co-administração de agentes protectores (ex: misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas, ou outros medicamentos susceptíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteróides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores selectivos da recaptação da serotonina ou anti-agregantes plaquetários tais como ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5). Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar RANTUDIL 90 Retard o tratamento deve ser interrompido.

Os AINE devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença inflamatória do intestino (colite ulcerosa, doença de Crohn) na medida em que estas situações podem ser exacerbadas (ver secção 4.8).

Efeitos hepáticos

É necessária uma vigilância médica cuidadosa aquando da prescrição de RANTUDIL 90 Retard a doentes com insuficiência hepática pois a sua condição pode ser exacerbada.

Tal como com quaisquer outros AINE, poderão ocorrer aumentos dos níveis de uma ou mais enzimas hepáticas. Em caso de tratamento prolongado com RANTUDIL 90 Retard está indicada a monitorização regular da função hepática, como medida de precaução. Caso se registre persistência, ou agravamento, das anomalias dos testes da função hepática, desenvolvimento de sinais ou sintomas clínicos sugestivos de doença hepática ou ocorrência de quaisquer outras manifestações (por exemplo, eosinofilia, exantema, etc), o tratamento com RANTUDIL 90 Retard deve ser interrompido. Pode ocorrer hepatite sem quaisquer sintomas prodrómicos.

Efeitos renais

Devido a casos relatados de edema ou retenção de fluídos em associação com a terapêutica de AINE, deve ser exercida precaução em doentes com insuficiência cardíaca ou renal, historial de hipertensão, nos idosos, nos doentes a receber tratamento concomitante com diuréticos ou medicamentos que possam alterar significativamente a função renal (ver secção 4.3). A monitorização da função renal como medida de precaução está assim recomendada quando RANTUDIL 90 Retard é utilizado nessas situações. A interrupção da terapêutica é seguida normalmente de uma recuperação para o estado pré-tratamento.

Efeitos hematológicos

Durante o tratamento prolongado com RANTUDIL 90 Retard, recomenda-se, tal como com outros AINE, efectuar monitorização sanguínea.

Tal como outros AINE, RANTUDIL 90 Retard poderá inibir temporariamente a agregação plaquetária. Os doentes com deficiências da hemostase deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Têm sido muito raramente notificadas reacções adversas cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à administração de AINE (ver secção 4.8). Aparentemente o risco de ocorrência destas reacções é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reacções se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. RANTUDIL 90 Retard deve ser interrompido aos primeiros sinais de rash, lesões mucosas ou outras manifestações de hipersensibilidade.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINE, pelo que os doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio e AVC). Não existem dados suficientes para eliminar o risco da ocorrência destes efeitos aquando da utilização de acemetacina.

Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com acemetacina após cuidadosa avaliação. As mesmas precauções deverão ser tomadas antes de iniciar o tratamento de longa duração de doentes com factores de risco cardiovascular (ex: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hábitos tabágicos).

Asma pré-existente

As reacções a AINE como exacerbações asmáticas, edema de Quincke ou urticária são mais frequentes em doentes com asma, rinite alérgica sazonal, inflamação da mucosa nasal (i.e. pólipos nasais), doenças pulmonares obstrutivas crónicas ou infecções crónicas do tracto respiratório (especialmente se ligadas a sintomas similares a rinite alérgica) do que noutros doentes. Assim, é recomendada precaução especial nestes doentes (medidas de emergência). Isto é aplicável também em doentes que apresentem manifestações alérgicas, tais como reacções cutâneas, prurido ou urticária, a outras substâncias.

RANTUDIL 90 Retard deve apenas ser utilizado após uma avaliação cuidada do benefício-risco em doentes com lupus eritematoso sistémico (LES) ou doenças mistas do tecido conjuntivo pois pode existir um risco aumentado de meningite asséptica.

RANTUDIL 90 Retard não deve ser usado em doses maiores do que as recomendadas. O uso de RANTUDIL 90 Retard não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 14 anos.

A administração concomitante de RANTUDIL 90 Retard com outros AINE, incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada.

Tal como com AINE, a acemetacina pode mascarar os sinais e sintomas de uma infecção.

Podem ocorrer alterações oculares, mais frequentes em doentes com artrite reumatóide, pelo que em casos de utilização prolongada devem ser efectuadas observações oftalmológicas periódicas e o tratamento descontinuado, caso ocorra alguma manifestação.

Tem sido reportada hipercalémia em doentes medicados com indometacina e acemetacina, factor que deve ser considerado em situações em que se utilizem diuréticos poupadores de potássio.

RANTUDIL 90 Retard contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

RANTUDIL 90 Retard contém tartrazina (E102) que pode causar reacções alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As seguintes interacções incluem as observadas com RANTUDIL 90 Retard.

Lítio

Se utilizado concomitantemente, a acetamina pode aumentar as concentrações plasmáticas de lítio. Recomenda-se monitorização dos níveis séricos de lítio.

Digoxina

Se utilizado concomitantemente, pode aumentar as concentrações plasmáticas de digoxina. Recomenda-se monitorização dos níveis séricos de digoxina.

Corticosteróides

Aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Outros AINE e corticosteróides

A administração concomitante de acetaminofeno e outros AINE sistémicos ou corticosteróides pode aumentar a incidência de efeitos indesejáveis gastrointestinais (ver secção 4.4).

Anti-coagulantes

Os AINE podem aumentar os efeitos dos anti-coagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4).

Agentes anti-agregantes plaquetários e inibidores selectivos da recaptção da serotonina

Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Diuréticos, inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AAII)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída (ex: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a co-administração de um IECA ou AAII e agentes inibidores da ciclooxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em doentes a tomar acetaminofeno em associação com IECA ou AAII.

Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente desde então.

Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRSs)

A administração concomitante de AINE e ISRSs pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Metotrexato

Recomenda-se precaução quando os AINE são administrados menos de 24 horas antes, ou após o tratamento com metotrexato, uma vez que a concentração sanguínea de metotrexato pode aumentar, potenciando assim a toxicidade desta substância.

Ciclosporina e tacrolimus

A acetaminofeno, como os outros AINE pode provocar um aumento da nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimus devido ao efeito nas prostaglandinas renais. Assim, este deve ser administrado em doses mais baixas do que as que seriam utilizadas em doentes que não estejam a receber ciclosporina ou tacrolimus.

Antibacterianos do grupo da quinolonas

Têm sido referidos casos isolados de convulsões, provavelmente devidas ao uso concomitante de quinolonas e AINE.

Probenecide

O probenecide pode diminuir a excreção dos AINE e assim aumentar os seus níveis plasmáticos e a possibilidade de efeitos adversos.

Uma vez que a acetaminofeno se liga apreciavelmente às proteínas plasmáticas, ainda que em menor grau que os restantes anti-inflamatórios não esteróides, existe a possibilidade de fazer deslocar dessa ligação outros fármacos, nomeadamente sulfonilureias, hidantoína e fenilbutazona, aumentando eventualmente e de forma transitória, os níveis plasmáticos da forma livre destes fármacos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afectar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de

malformações cardíacas e de gastroschisis na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores inferiores a 1% para aproximadamente 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento.

Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência o aumento das perdas pré e pós implantação e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, num doseamento in vitro em cultura de células embrionárias de ratos registou-se maior incidência de várias malformações, incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas. Em ensaios pré-clínicos padrão em animais não houve evidência de que a acemetacina tivesse potencial teratogénico em ratinhos, ratos ou coelhos.

Durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, RANTUDIL 90 Retard não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário. Se for usado por mulheres que estejam a tentar engravidar, ou durante o 1º e 2º trimestre de gravidez, a dose administrada deverá ser a menor e durante o mais curto espaço de tempo possível.

Durante o 3º trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardipulmonar (com fecho prematuro do ductus arteriosus (canal de Botal) e hipertensão pulmonar)

- Disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrâmnios.

Na fase final da gravidez, a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:

- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito anti-agregante que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas.

- Inibição das contracções uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, a administração de RANTUDIL 90 Retard está contra-indicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

Aleitamento

Tal como outros AINE, a acemetacina passa para o leite materno em quantidades pequenas. Assim, RANTUDIL 90 Retard não deve ser administrado durante o aleitamento para evitar efeitos indesejados no lactente.

Fertilidade

Tal como outros AINE, a utilização de RANTUDIL 90 Retard pode afectar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres a tentar engravidar. Em mulheres que têm dificuldades em engravidar ou que estão a investigar uma possível infertilidade deve ser considerada a retirada de RANTUDIL 90 Retard.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de RANTUDIL 90 Retard sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

[Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis))]

Doenças do sistema nervoso

Raros: cefaleias, vertigens, alterações transitórias da capacidade visual e auditiva.

Doenças gastrointestinais

Os eventos adversos mais frequentemente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer, em particular nos idosos, úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal potencialmente fatais (ver secção 4.4). Náuseas, dispepsia, vómitos, hematemeses, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, melenas, estomatite aftosa, exacerbação de colite ou doença de Crohn (ver secção 4.4) têm sido notificados na sequência da administração destes medicamentos. Menos frequentemente têm vindo a ser observados casos de gastrite.

Afecções hepatobiliares

Elevação ocasional dos parâmetros laboratoriais da função hepática.

Muito raramente: Sintomas de colestase.

Cardiopatias

Têm sido notificados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca durante o tratamento com AINE. Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio e AVC) (ver secção 4.4).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raramente, trombocitopenia, leucopenia e diminuição dos níveis de hemoglobina.
Muito raramente: agranulocitose reversível e depressão da medula óssea.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raro: Reacções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Afecções oculares/ afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequente: tinnitus, visão turva, dor ocular.

4.9 Sobredosagem

A orientação terapêutica em caso de intoxicação aguda pela acetaminofeno visa os objectivos genéricos destas situações:

- a) evitar a absorção da dose que ainda não foi absorvida
- b) aumentar a eliminação daquela que já foi absorvida
- c) corrigir outros desvios existentes, que possam pôr em risco a vida do doente em causa.

Para impedir a absorção da acetaminofeno ainda não absorvida, deve proceder-se ao esvaziamento gástrico, quer através de lavagem gástrica (sobretudo se o doente estiver inconsciente), quer utilizando um emético (doente consciente). No caso de lavagem gástrica, deve impedir-se a eventual aspiração do vômito, através da realização de intubação endotraqueal. Estas medidas só terão interesse se efectuadas até 3-4 horas após a ingestão da dose tóxica. Deve também proceder-se à administração de fluidos e electrólitos, de acordo com a situação clínica do doente e segundo as normas usuais para correcção das perturbações hidroelectrolíticas. Podem ainda ser necessárias outras medidas gerais de suporte. Não se conhecem antídotos específicos para a acetaminofeno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.5 - Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteróides. Derivados do indol e do indeno.

Código ATC: M01AB11

A acetaminofeno é um anti-inflamatório não esteróide do grupo dos derivados indólicos. A indometacina, fármaco padrão deste grupo, é dos anti-inflamatórios mais extensamente estudados, mantendo-se como referência nos ensaios de novos anti-inflamatórios. Este largo uso permite documentar a sua eficácia, bem como a apreciável incidência de efeitos indesejáveis que ocorre com a utilização da indometacina. A acetaminofeno é um derivado indólico, sintetizado com o objectivo de reduzir a incidência destes efeitos indesejáveis, mantendo a sua eficácia. A vastíssima experiência clínica acumulada com o seu emprego, bem como a bibliografia científica que a consagra, confirmam a realização desse desiderato. As acções farmacológicas mais importantes da acetaminofeno são as que se referem em seguida.

A acetaminofeno exibe uma actividade anti-inflamatória mais intensa do que a indometacina. A DE50 (dose eficaz 50) é de 1-4 vezes a da indometacina nos modelos experimentais estudados - nistatina, concavalina A, leveduras, formol, carragenina, caulino. O mesmo se verifica na artrite por adjuvante de Freund e no teste de Mizushima. A acetaminofeno é, pelo contrário, muito pouco potente como inibidor da síntese de prostaglandinas (cerca de 30 vezes menos potente do que a indometacina).

A actividade anti-inflamatória resulta do somatório de várias acções que este derivado indólico exerce em diversas fases da reacção inflamatória, produzindo inibição de libertação de enzimas lisossómicas, da activação de enzimas proteolíticas, da libertação de histamina dos mastócitos, da libertação de bradicinina e da serotonina, do complemento, da exsudação e da migração leucocitária. Produz ainda inibição do sistema da ciclooxigenase, com acção preferencial sobre a COX 2.

A acção analgésica está também bem documentada pela prova de benzoquinona e pelo teste de Randall Selitto, bem como por numerosos estudos clínicos.

A administração crónica não condiciona tolerância nem dependência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A acetaminofeno é quase totalmente absorvida por via oral (biodisponibilidade praticamente de 100%). As concentrações máximas são atingidas cerca de 2 horas após a sua administração.

O Rantudil 90 Retard é constituído por uma preparação farmacêutica que contém, em cada cápsula de libertação prolongada, 90 mg de acetaminofeno (30 mg sob a forma convencional, de absorção rápida, e 60 mg sob a forma de acção prolongada para lentificar a absorção). Esta preparação não altera a biodisponibilidade, permitindo a obtenção rápida de concentrações eficazes e aumentando cerca de quatro vezes a semivida da absorção.

A acetaminofeno é parcialmente eliminada por via renal, na forma livre, glucuronocjugada, ou transformada em indometacina e metabolitos O-desmetilados e N-desacilados (livres e conjugados). A acetaminofeno e os seus metabolitos são também parcialmente excretados por via biliar e eliminados pelas fezes. A eliminação biliar é feita essencialmente na forma de acetaminofeno livre e glucuronocjugada. Não há indução de enzimas metabolizadoras mesmo com tratamentos prolongados. As administrações repetidas condicionam níveis plasmáticos mais elevados estabelecendo-se o equilíbrio ao fim de cerca de 7 dias, não se verificando acumulação ulterior.

Após administração única, ou continuada, a relação entre as concentrações sanguíneas do fármaco intacto e da indometacina resultante da sua metabolização é de 1:1. As concentrações da acetaminofeno no líquido sinovial e na membrana sinovial são respectivamente 2 e 4 vezes superiores às plasmáticas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda da acetaminofeno é baixa. A DL50 para a administração oral foi estudada no ratinho, no rato, no coelho, na cobaia e no gato variando de 30 a 600 mg/Kg.

No cão, doses de 2.5 mg/Kg/dia determinaram a morte de alguns dos animais na 4ª, 5ª, 6ª e 7ª semanas após o início do tratamento.

Os animais tratados com a dose de 0.28 mg/kg/dia não apresentaram qualquer alteração (do desenvolvimento, dos parâmetros hematológicos ou bioquímicos).

No macaco a administração per os de 18 mg/kg/dia de acetaminofeno durante 8 semanas não teve qualquer influência na mortalidade, peso e histologia dos órgãos.

Nestes estudos pré-clínicos, efectuados para determinar a toxicidade do fármaco, não foram encontrados outros efeitos adversos.

Em ratos tratados durante a gestação com 3.6 mg/Kg/dia, não se verificou alteração no número de nascituros por ninhada, nem casos de malformações.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona K 25
Crospovidona
Acetofalato de celulose
Triacetina
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra
Talco

Cápsula:
Gelatina
Eritrosina (E127)
Tartrazina (E102)
Dióxido de titânio (E171)
Água purificada
Amarelo de quinoleína (E104)

Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de cartolina contendo um folheto informativo e 10, 30, 60 ou 90 cápsulas de libertação prolongada, acondicionadas em blister de PVC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL - Portela & C^a, S.A.
À Av. Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 9661629 - 10 cápsulas de libertação prolongada, 90 mg, blisters de PVC/Alumínio

N.º de registo: 9661702 - 30 cápsulas de libertação prolongada, 90 mg, blisters de PVC/Alumínio

N.º de registo: 9661637 - 60 cápsulas de libertação prolongada, 90 mg, blisters de PVC/Alumínio

N.º de registo: 4560991 - 90 cápsulas de libertação prolongada, 90 mg, blisters de PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 30 de Junho de 1987

Data de revisão: 8 de Abril de 1994

Data da última renovação: 28 Janeiro 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO