

**DETRUSITOL  
TOLTERODINA  
Comprimidos**

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

**COMPOSICIÓN**

DETRUSITOL 2 mg

Cada comprimido contiene:

Tolterodina L-tartrato: 2,0 mg.

Celulosa microcristalina, Fosfato hidrógeno de calcio, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Sílice coloidal, Metilhidroxipropilcelulosa, Acido esteárico, Dióxido de titanio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Anticolinérgico.

**INDICACIONES**

DETRUSITOL Comprimidos está indicado para el tratamiento de vejiga hiperactiva con síntomas de emergencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

***Farmacodinamia:***

La tolterodina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos. Tanto la contracción de la vejiga urinaria como la salivación se realizan a través de los receptores muscarínicos colinérgicos.

Después de la administración por vía oral, la tolterodina se metaboliza en el hígado dando origen a la formación del derivado 5-hidroximetilo, un importante metabolito farmacológicamente activo. El metabolito 5-hidroximetilo, que presenta una actividad antimuscarínica similar a la de la tolterodina, tiene una importancia significativa para el efecto terapéutico. Tanto la tolterodina como el metabolito 5-hidroximetilo poseen una gran especificidad para los receptores muscarínicos ya que ambos poseen una actividad o afinidad mínimas para los receptores de otros neurotransmisores y otros potenciales blancos celulares, como los canales del calcio.

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

El efecto de los comprimidos de liberación inmediata de tolterodina sobre el intervalo QT fue mayor para 8 mg/día (el doble de la dosis terapéutica) que para 4 mg/día. El efecto de la administración de 8 mg/día de tolterodina no fue tan intenso como el observado después de cuatro días de dosis terapéutica con el control activo moxifloxacina.

Parece haberse registrado un mayor aumento del intervalo QTc en malos metabolizadores que en buenos metabolizadores después del tratamiento con tolterodina en este estudio (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y SOBREDOSIFICACIÓN).

***Farmacocinética:***

**Absorción:** En un estudio con solución de tolterodina marcada con <sup>14</sup>C realizado en voluntarios sanos que recibieron una dosis oral de 5 mg, se absorbió al menos el 77% de la dosis marcada radiactivamente. La tolterodina liberación inmediata se absorbe rápidamente por vía oral, alcanzando una concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) 1 a 2 horas después de la administración de la dosis. La C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva (AUC) determinados después de la administración de la dosis de tolterodina de liberación inmediata son proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis de 1 a 4 mg.

**Efecto de los alimentos:** La ingesta de alimentos aumenta la biodisponibilidad de la tolterodina (aumento promedio del 53%), sin embargo no afecta los niveles del metabolito 5-hidroximetilo en

metabolizadores buenos. Esta diferencia parece no ser de importancia en cuanto a la seguridad y el ajuste de dosis no es necesario.

**Distribución:** La tolterodina tiene un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida  $\alpha$ -1. Las concentraciones no unidas de tolterodina promedian el  $3,7\% \pm 0,13\%$  dentro del rango de concentración alcanzado en los estudios clínicos. El metabolito 5-hidroximetilo no se une en gran medida a las proteínas; las concentraciones de la fracción no unida promedian el  $36\% \pm 4,0\%$ . La relación sangre a suero de tolterodina y el metabolito 5-hidroximetilo promedia 0,6 y 0,8, respectivamente, lo cual indica que estos compuestos no tienen una distribución amplia en los eritrocitos. El volumen de distribución de tolterodina después de la administración de una dosis de 1,28 mg por vía intravenosa es de  $113 \pm 26,7$  L.

**Metabolismo:** Luego de la administración por vía oral, la tolterodina atraviesa un amplio metabolismo hepático. La principal vía metabólica incluye la oxidación del grupo 5-metilo y está mediada por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6), dando origen a la formación del metabolito farmacológicamente activo, 5-hidroximetilo. El posterior metabolismo da origen a la formación de 5-ácido carboxílico y de 5-ácido carboxílico N-desalquilado, que representan el  $51\% \pm 14\%$  y el  $29\% \pm 6,3\%$  de los metabolitos recuperados en la orina, respectivamente.

**Variabilidad en el metabolismo:** Un subgrupo (alrededor del 7%) de la población blanca no cuenta con CYP2D6, la enzima responsable de la formación del metabolito de tolterodina, 5-hidroximetilo. La vía de metabolismo identificada en estos individuos (“malos metabolizadores”) es la desalquilación a través del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) en tolterodina N-desalquilada. Al resto de la población se la denomina “buenos metabolizadores”. Los estudios farmacocinéticos revelaron que tolterodina se metaboliza más lentamente en los malos metabolizadores que en los buenos metabolizadores; esto produce una concentración sérica de tolterodina significativamente mayor y concentraciones despreciables del metabolito 5-hidroximetilo.

**Excreción:** Después de la administración de una dosis por vía oral de 5 mg de tolterodina solución marcada con  $^{14}\text{C}$  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 malos metabolizadores) de la dosis se recuperó como tolterodina intacta y del 5% al 14% (<1% en los malos metabolizadores) se recuperó en forma de metabolito activo, 5-hidroximetilo.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

**Edad:** En estudios de dosis múltiple, fase 1, en los que se administró tolterodina 4 mg (2 mg dos veces por día), las concentraciones plasmáticas de tolterodina y del metabolito 5-hidroximetilo fueron similares en voluntarios sanos de edad avanzada (64 a 80 años) y en voluntarios sanos jóvenes (menores de 40 años). En otro estudio de fase 1, pacientes de edad avanzada (71 a 81 años) fueron tratados con tolterodina de liberación inmediata 2 ó 4 mg (1 ó 2 mg dos veces por día). En estos pacientes las concentraciones plasmáticas promedio de tolterodina y del metabolito 5-hidroximetilo fueron aproximadamente 20 a 50% más altas, respectivamente, respecto de aquellas reportadas en pacientes sanos jóvenes. Sin embargo, no se observaron diferencias generales en términos de seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes tratados con tolterodina en estudios controlados de fase 3, de 12 semanas de duración; por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de tolterodina en pacientes de edad avanzada (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, *Uso geriátrico*).

**Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la farmacocinética de tolterodina en pacientes pediátricos.

**Sexo:** La farmacocinética de tolterodina liberación inmediata y del metabolito 5-hidroximetilo no se ve influenciada por el sexo. Las  $C_{\text{max}}$  promedio de tolterodina (1,6 mg/L en hombres versus 2,2 mg/L en mujeres) y del metabolito 5-hidroximetilo (2,2 mg/L en hombres versus 2,5 mg/L en mujeres) fueron similares en hombres y mujeres tratados con tolterodina de liberación inmediata 2 mg. La vida media de eliminación de la tolterodina en hombres y mujeres es de 2,4 horas, y la vida media del metabolito 5-hidroximetilo es de 3,0 horas en mujeres y 3,3 horas en hombres.

**Insuficiencia renal:** El deterioro renal puede alterar de manera significativa la disposición de tolterodina liberación inmediata y de sus metabolitos. En un estudio realizado con pacientes con clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/min, los niveles de tolterodina liberación inmediata y del metabolito 5-hidroximetilo fueron alrededor de 2-3 veces mayores en los pacientes con deterioro de la función renal que en los voluntarios sanos. Los niveles de exposición de otros metabolitos de tolterodina (por ej.: ácido de tolterodina, ácido de tolterodina N-desalquilada, tolterodina N-desalquilada e

hidroxitolterodina N-desalquilada) fueron significativamente más elevados (10-30 veces mayores) en pacientes con deterioro de la función renal que en voluntarios sanos. La dosis recomendada para los pacientes que presentan una función renal significativamente reducida es: tolterodina 1 mg dos veces por día (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Generales).

*Insuficiencia hepática:* El deterioro de la función hepática puede alterar de manera significativa la disposición de tolterodina liberación inmediata. En un estudio de tolterodina liberación inmediata realizado con pacientes cirróticos, la vida media de eliminación de tolterodina liberación inmediata fue más prolongada en los pacientes cirróticos (media 7,8 horas) que en voluntarios sanos, tanto jóvenes como de edad avanzada (media 2 a 4 horas). El clearance de tolterodina liberación inmediata administrada por vía oral fue sustancialmente menor en los pacientes cirróticos ( $1,0 \pm 1,7$  L/h/kg) que en los voluntarios sanos ( $5,7 \pm 3,8$  L/h/kg). La dosis recomendada para los pacientes que presentan un deterioro significativo de la función hepática es de 1 mg de tolterodina, dos veces por día (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, Generales).

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### *Adultos (incluye a los ancianos)*

La dosis diaria recomendada de tolterodina es de 4 mg. La dosis de Detrusitol es 1 comprimido de 2 mg dos veces al día. La dosis diaria total se puede disminuir hasta 2 mg, en función de la tolerabilidad de la persona.

#### *Uso en pediatría*

No se han establecido la seguridad y la efectividad de tolterodina en pacientes pediátricos.

#### *Uso geriátrico*

No se observaron diferencias generales entre los pacientes más jóvenes y los pacientes de edad avanzada.

#### *Uso en pacientes con función renal disminuida*

Para los pacientes que padecen función renal disminuida, la dosis diaria recomendada es de 2 mg (es decir, comprimidos de tolterodina de 1 mg dos veces al día). (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

#### *Uso en pacientes con función hepática disminuida*

Para los pacientes que padecen función hepática disminuida, la dosis diaria recomendada es de 2 mg (es decir, comprimidos de tolterodina de 1 mg dos veces al día). (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).

#### *Uso con inhibidores potentes del CYP3A4*

La dosis diaria recomendada es de 2 mg (es decir, comprimidos de 1 mg de tolterodina dos veces al día) para aquellos pacientes que reciben concomitantemente ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, *Inhibidores de la isoenzima CYP3A4* e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

### **CONTRAINDICACIONES**

DETRUSITOL Comprimidos está contraindicado en pacientes con retención urinaria, retención gastrointestinal o glaucoma de ángulo estrecho no controlado. DETRUSITOL también está contraindicado en pacientes con comprobada hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes de la formulación.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

#### **Generales**

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

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

**Glaucoma de ángulo estrecho controlado:** DETRUSITOL debe administrarse con precaución a pacientes en tratamiento del glaucoma de ángulo estrecho.

**Efecto en insuficiencia hepática y renal:** En los pacientes con función hepática o función renal significativamente reducida, la dosis recomendada de DETRUSITOL es de 1 mg dos veces al día (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, *Farmacocinética*).

**Miastenia grave:** DETRUSITOL debe administrarse con precaución en pacientes con miastenia grave, enfermedad que se caracteriza por actividad colinérgica disminuida a nivel de la unión neuromuscular.

**Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT:**

En un estudio acerca del efecto de los comprimidos de liberación inmediata de tolterodina sobre el intervalo QT, se observó que el efecto sobre el intervalo QT era mayor para 8 mg/día (el doble de la dosis terapéutica) que para 4 mg/día y era más pronunciado en los malos metabolizadores del CYP2D6 que en los buenos metabolizadores (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, *Farmacocinética*).

El efecto de la administración de 8 mg/día de tolterodina no fue tan intenso como el observado después de cuatro días de dosis terapéutica con el control activo moxifloxacina. Sin embargo, coincidieron los intervalos de confianza.

Se deben tener en cuenta estas observaciones al momento de tomar la decisión clínica de recetar cápsulas de tolterodina de liberación inmediata a aquellos pacientes:

- con prolongación congénita o adquirida (y registrada) del intervalo QT
- pacientes que toman antiarrítmicos de Clase IA (por ejemplo: quinidina, procainamida) o de Clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol).

**Inhibidores de la isoenzima CYP3A4:** El ketoconazol, un potente inhibidor de la enzima CYP3A4 que metaboliza la droga, aumentó de manera significativa las concentraciones plasmáticas de la tolterodina cuando se los administró concomitantemente a pacientes que eran malos metabolizadores (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). En pacientes que estén tomando ketoconazol u otros potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4, tales como otros antifúngicos del grupo de los azoles (por ej.: itraconazol, miconazol) o antibióticos macrólidos (por ej.: eritromicina, claritromicina), ciclosporinas o vinblastina, la dosis recomendada de DETRUSITOL es de 2 mg diarios.

#### **Interacciones entre la droga y los análisis de laboratorio**

No se han estudiado las interacciones entre la tolterodina y los análisis de laboratorio.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

Se realizaron estudios sobre la carcinogenicidad con tolterodina en ratones y ratas. La exposición a la tolterodina en los estudios de carcinogenicidad fue de 9 a 14 veces mayor que la prevista en seres humanos. No se observó un aumento de la incidencia de tumores ni en los ratones ni en las ratas.

No se observaron efectos mutagénicos de la tolterodina en una batería de pruebas *in vitro*, incluidos los ensayos de mutación bacteriana (prueba de Ames) en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* y en dos cepas de *Escherichia coli*, en un ensayo de mutación genética realizado en células de linfoma de ratón L5178Y y pruebas de aberración cromosómica en linfocitos humanos. La tolterodina también arrojó resultado negativo *in vivo* en la prueba de micronúcleo de médula ósea en ratones.

#### **Embarazo**

Los estudios realizados con hembras de ratón preñadas demostraron que altas dosis de tolterodina (30 a 40 mg/kg/día, aproximadamente 20 a 28 veces mayores que las dosis diarias para seres humanos) pueden producir una reducción del peso fetal, embrioletalidad y un aumento de la incidencia de malformaciones fetales. No se han realizado estudios de tolterodina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, DETRUSITOL sólo debe administrarse durante el embarazo si el potencial beneficio para la madre justifica el potencial riesgo para el feto.

#### **Lactancia**

La tolterodina se excreta a través de la leche en los ratones. Se desconoce si la tolterodina se excreta en la leche humana. Por lo tanto DETRUSITOL no debe administrarse durante la lactancia. En el caso de las madres en período de lactancia, se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o de suspender el tratamiento con DETRUSITOL.

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

**Fluoxetina:** La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y un potente inhibidor de la actividad del CYP2D6. En un estudio realizado para evaluar el efecto de la fluoxetina sobre la farmacocinética de la tolterodina de liberación inmediata y sus metabolitos se observó que la fluoxetina inhibe significativamente el metabolismo de la tolterodina de liberación inmediata en los buenos metabolizadores, lo cual produce un incremento de 4,8 veces en el AUC de la tolterodina. Se observó una reducción del 52% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y una reducción del 20% en el AUC del metabolito 5-hidroximetilo. Por lo tanto, la fluoxetina altera la farmacocinética en pacientes que, de otro modo, serían buenos metabolizadores de la tolterodina de liberación inmediata y hace que su perfil farmacocinético se asemeje al de los malos metabolizadores. La suma de las concentraciones séricas no unidas de la tolterodina de liberación inmediata y del metabolito 5-hidroximetilo es sólo un 25% mayor durante la interacción. No se requiere ajustar la dosis cuando se coadministran tolterodina y fluoxetina.

**Otras drogas que se metabolizan a través de las isoenzimas del citocromo P450:** La tolterodina de liberación inmediata no produce interacciones clínicamente significativas con las drogas que se metabolizan a través de las principales enzimas del citocromo P450. Los datos de interacción entre drogas *in vivo* indican que la tolterodina de liberación inmediata no inhibe de manera clínicamente relevante las isoenzimas CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19 o 3A4, según surge de la ausencia de influencia sobre las drogas marcadoras cafeína, debrisoquina, S-warfarina y omeprazol. Los datos *in vitro* indican que la tolterodina de liberación inmediata es un inhibidor competitivo de la isoenzima CYP2D6 a concentraciones elevadas ( $K_i$  1,05  $\mu$ M), mientras que la tolterodina de liberación inmediata y el metabolito 5-hidroximetilo carecen de un significativo potencial inhibitorio respecto de las otras isoenzimas.

**Inhibidores de la isoenzima CYP3A4:** Se estudió el efecto de una dosis diaria de 200 mg de ketoconazol sobre la farmacocinética de la tolterodina de liberación inmediata en 8 voluntarios sanos, todos los cuales eran malos metabolizadores. Ante la presencia del ketoconazol, la  $C_{m\acute{a}x}$  media y el AUC de la tolterodina aumentaron 2 y 2,5 veces, respectivamente. Sobre la base de estas observaciones, otros potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A, como otros antifúngicos del grupo de los azoles (por ej.: itraconazol, miconazol), o los antibióticos macrólidos (por ej.: eritromicina, claritromicina), las ciclosporinas o la vinblastina también pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de la tolterodina (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Un estudio clínico con drogas marcadoras para las principales isoenzimas P450 no ha mostrado ninguna evidencia que la actividad de CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 o 1A2 sea inhibida por tolterodina.

**Warfarina:** En voluntarios sanos, la coadministración de 4 mg de tolterodina de liberación inmediata (2 mg dos veces al día) durante 7 días y una única dosis de 25 mg de warfarina el día 4 no tuvo efecto alguno sobre el tiempo de protrombina, la supresión del Factor VII o la farmacocinética de la warfarina.

**Anticonceptivos orales:** La administración de 4 mg de tolterodina de liberación inmediata (2 mg dos veces al día) no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de un anticonceptivo oral (etinilestradiol 30  $\mu$ g/levonorgestrel 150  $\mu$ g), según quedó demostrado por el monitoreo del etinilestradiol y del levonorgestrel durante 2 meses en voluntarias sanas.

**Diuréticos:** La coadministración de hasta 8 mg de tolterodina de liberación inmediata (4 mg dos veces al día) durante un máximo de 12 semanas con agentes diuréticos, tales como indapamida, hidroclorotiazida, triamtireno, bendroflumetiazida, clorotiazida, metilclorotiazida o furosemida, no produjo efectos electrocardiográficos (ECG) adversos.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas**

Se podrá ver afectada negativamente la capacidad para conducir y operar maquinarias. Se debe recomendar al paciente que actúe con prudencia.

Se debe advertir a los pacientes que los agentes antimuscarínicos como DETRUSITOL, pueden producir los siguientes efectos: visión borrosa, mareos o somnolencia.

## **REACCIONES ADVERSAS**

La tolterodina puede causar efectos antimuscarínicos leves a moderados, tales como, sequedad bucal, dispepsia y reducción de la secreción lacrimal.

Ensayos Clínicos: a continuación se detallan los eventos adversos considerados como potencialmente relacionados con la droga que se observaron en los estudios realizados con la tolterodina en comprimidos.

- Infecciones e infestaciones: bronquitis.
- Desórdenes del sistema inmune: reacciones alérgicas.
- Desórdenes psiquiátricos: confusión.
- Desórdenes del sistema nervioso: mareos, cefalea, somnolencia.
- Desórdenes visuales: visión anormal (incluso anomalías de la acomodación), xeroftalmia.
- Desórdenes del oído y laberinto: vértigo.
- Desórdenes vasculares: rubor.
- Desórdenes gastrointestinales: sequedad bucal, dolor abdominal, constipación, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico, diarrea.
- Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: sequedad de piel.
- Desórdenes urinarios y renales: retención urinaria, disuria.
- Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: dolor de pecho, fatiga, artralgia.
- Investigaciones: aumento de peso.

*Experiencia post-comercialización:* se han reportado los siguientes eventos adversos asociados con tolterodina:

- Desórdenes del sistema inmune: reacciones anafilactoideas.
- Desórdenes psiquiátricos: desorientación, alucinaciones.
- Desórdenes del sistema nervioso: deterioro de la memoria.
- Desórdenes cardíacos: taquicardia, palpitaciones.
- Desórdenes gastrointestinales: diarrea.
- Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: angioedema.
- Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración: edema periférico.

Casos de empeoramiento de los síntomas de demencia (por ejemplo confusión, desorientación, delusión) han sido reportados luego de haberse iniciado la terapia con tolterodina en pacientes que estén tomando inhibidores de la colinesterasa como tratamiento de la demencia.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La dosis más elevada administrada a voluntarios humanos de tolterodina fue de 12,8 mg en una dosis única. Los eventos adversos más severos observados fueron alteraciones de la acomodación visual y dificultades de micción.

La sobredosis de DETRUSITOL podría provocar efectos anticolinérgicos centrales graves y debe ser tratada en tal sentido.

En caso de sobredosis de tolterodina, se deberán tomar medidas estándar de apoyo para controlar la prolongación del intervalo QT (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente no superior a 25°C. Proteger de la luz y de la humedad.

### **PRESENTACIÓN**

DETRUSITOL: Envases con 28 y 56 comprimidos.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 47.023

Elaborado por: Pfizer Italia S.r.l., Ascoli Piceno, Italia.

Importado por: PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, C1426DXS, Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha de la última revisión: Junio 2008  
*LPD: 11/Abril/2008*

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000