

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Stom 10 mg comprimido gastrorresistente

Stom 20 mg comprimido gastrorresistente

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 mg de rabeprazol sódico equivalente a 9,42 mg de rabeprazol.

20 mg de rabeprazol sódico equivalente a 18,85 mg de rabeprazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente

Comprimido a 10 mg redondo revestido cor-de-rosa.

Comprimido a 20 mg redondo revestido amarelo.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Stom está indicado para o tratamento de:

- úlcera duodenal activa;
- úlcera gástrica benigna activa;
- doença de refluxo gastro-esofágico sintomática erosiva ou ulcerativa (DRGE);
- tratamento prolongado da doença de refluxo gastro-esofágico (manutenção DRGE);
- tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico moderado a muito grave (DRGE sintomático);
- Síndrome Zollinger-Ellison.

Está também indicado em associação com regimes terapêuticos antibacterianos apropriados para a erradicação do *Helicobacter pylori* em doentes com úlcera péptica. Ver secção 4.2.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Adultos/idosos:

Úlcera duodenal activa e úlcera gástrica benigna activa: A dose oral recomendada tanto para a úlcera duodenal activa como para a úlcera gástrica benigna activa é de 20 mg, uma vez por dia, de manhã.

A maior parte dos doentes com úlcera duodenal activa cura-se dentro de quatro semanas.

Contudo, alguns doentes podem precisar de mais quatro semanas de tratamento para obter a cura. A maior parte dos doentes com úlcera gástrica benigna activa cura-se em seis semanas. No entanto, também alguns doentes podem precisar de mais seis semanas de tratamento para obterem a cura.

Doença de refluxo gastro-esofágico ulcerativa ou erosiva (DRGE): a dose oral recomendada para esta situação é de 20 mg uma vez por dia, durante quatro a oito semanas.

Tratamento prolongado da doença de refluxo gastro-esofágico (manutenção DRGE): Para tratamento prolongado, pode-se usar Stom numa dose de manutenção de 20 mg ou 10 mg, uma vez por dia, dependendo da resposta do doente.

Tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico moderado a muito grave (DRGE sintomático): 10 mg uma vez por dia, em doentes sem esofagite. Se o controlo dos sintomas não tiver sido conseguido após 4 semanas, devem-se efectuar exames complementares de diagnóstico ao doente. Uma vez que os sintomas tenham desaparecido, pode conseguir-se o controlo de sintomas subsequentes utilizando um outro regime de 10 mg diários, quando necessário.

Síndrome Zollinger-Ellison: A dose inicial recomendada para os adultos é de 60 mg uma vez por dia. A dose pode ser ajustada até 120 mg por dia baseada nas necessidades do doente. Podem ser administradas doses únicas diárias até 100 mg. A dose de 120 mg pode implicar doses divididas de 60 mg, duas vezes por dia. O tratamento deve continuar enquanto for clinicamente indicado.

Erradicação do H. pylori: Doentes com infecção pelo H. pylori devem ser tratados com terapêutica de erradicação. Recomenda-se administrar durante 7 dias a seguinte associação.

Stom 20 mg duas vezes por dia + 500 mg de claritromicina, duas vezes por dia, e 1 g de amoxicilina, duas vezes por dia.

Para indicações que requerem tratamento uma vez por dia, Stom deve ser tomado de manhã, antes de comer. Embora nem a hora nem a ingestão de alimentos tenham tido qualquer efeito na actividade do rabeprazol sódico, este regime facilitará a adesão ao tratamento.

Os doentes devem ser avisados que os comprimidos de Stom não devem ser mastigados nem partidos, devendo ser engolidos inteiros.

Insuficiência renal e hepática:

Não é necessário ajuste da dose para doentes com insuficiência renal ou hepática.

Ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização – tratamento de doentes com insuficiência hepática grave.

Crianças:

Stom não é recomendado para crianças porque não há experiência de Stom neste grupo etário.

#### 4.3 Contra-indicações

Stom está contra-indicado em doentes com conhecida hipersensibilidade ao rabeprazol sódico, a benzimidazóis substituídos ou a qualquer excipiente que faça parte da formulação.

Stom está contra-indicado na gravidez e durante o aleitamento.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A resposta sintomática à terapêutica com rabeprazol sódico não exclui a presença de malignidade gástrica ou esofágica. Por esta razão, deve excluir-se a possibilidade de malignidade antes do tratamento com Stom.

Os doentes com tratamento prolongado (particularmente os tratados durante mais de um ano) devem ser mantidos sob controlo regular.

Os doentes devem ser avisados que os comprimidos de Stom não devem ser mastigados nem partidos, devendo ser engolidos inteiros.

Stom não é recomendado para crianças, porque não há experiência de Stom neste grupo etário.

Não houve evidência de problemas significativos de segurança, relacionados com o medicamento num estudo de doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada em relação a controlos normais, quanto à idade e sexo. No entanto, como não existem dados clínicos sobre o uso de Stom no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave, aconselha-se o médico a ter cuidado quando se inicia o tratamento com Stom em tais doentes.

#### Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)

Os inibidores da bomba de prótons são associados a casos muito pouco frequentes de LECS. Se ocorrerem lesões, designadamente em áreas da pele expostas ao sol, e quando acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar imediatamente ajuda médica e o profissional de saúde deve considerar a interrupção do tratamento com Belmural. A ocorrência de LECS após um tratamento prévio com um inibidor da bomba de prótons pode aumentar o risco de LECS com outros inibidores da bomba de prótons.

#### Interferência com testes laboratoriais

Um nível aumentado de Cromogranina A (CgA) pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com Stom deve ser interrompido durante pelo menos 5 dias antes das medições de CgA (ver secção 5.1). Se os níveis de CgA e gastrina não tiverem regressado ao intervalo de referência após a medição inicial, as medições devem ser repetidas 14 dias após a cessação do tratamento com o inibidor da bomba de prótons.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O rabeprazol sódico produz uma inibição profunda e de longa duração da secreção gástrica ácida. Pode haver interacção com compostos cuja absorção é dependente do pH. A coadministração de rabeprazol sódico com cetoconazol ou itraconazol pode resultar num decréscimo significativo nos níveis plasmáticos dos antifúngicos. Por isso, os doentes podem precisar de ser monitorizados para determinar se o ajuste da dose é necessário, quando o cetoconazol ou itraconazol são tomados concomitantemente com Stom.

Em ensaios clínicos, foram administrados anti-ácidos concomitantemente com Stom e, num estudo específico de interacção fármaco-fármaco, não se observou interacção com anti-ácidos líquidos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez:

Não existem dados sobre a segurança de rabeprazol na gravidez humana.

Estudos de reprodução efectuados em ratos e coelhos não revelaram diminuição da fertilidade ou dano fetal provocados pelo rabeprazol sódico, embora nos ratos ocorra uma baixa transferência feto-placentária. Stom está contra-indicado durante a gravidez.

**Aleitamento:**

Não se sabe se o rabeprazol sódico é excretado na mulher através do leite materno. Não foram efectuados estudos em mulheres lactantes. No entanto o rabeprazol sódico é excretado através de secreções mamárias do rato fêmea. Por esta razão Stom não deve ser administrado durante o aleitamento.

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Com base nas propriedades farmacodinâmicas e no perfil de efeitos indesejáveis, é improvável que Stom afecte a capacidade de conduzir ou de trabalhar com máquinas. Se, contudo, a sonolência afectar o estado de vigília, será de evitar a condução de veículos ou o manejo de máquinas complexas.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente registados durante ensaios clínicos foram: cefaleia, diarreia, dor abdominal, astenia, flatulência, erupção cutânea e boca seca. A maioria dos efeitos indesejáveis experimentados durante os ensaios clínicos foi ligeira a moderada, quanto à gravidade, e transitória quanto à natureza.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram registados a partir de ensaios clínicos e de experiências pós-comercialização.

As frequências são definidas como: frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infecções e infestações	Infecção				
Doenças do sangue e do Sistema linfático			Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Leucocitose		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade 1, 2		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Nervosismo	Depressão		
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleia Tonturas	Sonolência			
Afecções			Perturbações da		

oculares			visão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse Faringite Rinite	Bronquite Sinusite			
Doenças gastrointestinais	Diarreia Vómitos Náusea Dor abdominal Obstipação Flatulência Pólipos de glândulas fúndicas (benignos)	Dispepsia Boca seca Eructação	Gastrite Estomatite Perturbações do paladar		
Afecções hepatobiliares			Hepatite Icterícia Encefalopatia hepática 3		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Erupção cutânea Eritema 2	Prurido Sudação Reacções Bolhosas 2	Eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome Stevens-Johnson	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo – LECS (ver secção 4.4)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor não específica Dor nas costas	Mialgia Cãibras nas pernas Artralgia			
Doenças renais e urinárias		Infecção do tracto urinário	Nefrite intersticial		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia Síndrome tipo-gripal	Dor no peito Arrepios Pirexia			
Exames complementares de diagnóstico		Aumento das enzimas hepáticas	Aumento de peso		

- 1 Inclui inchaço da cara, hipotensão e dispneia.
- 2 Eritema, reacções bolhosas e reacções de hipersensibilidade geralmente resolveram-se com a interrupção do tratamento.
- 3 Casos raros de encefalopatia hepática foram descritos em doentes com cirrose. No tratamento de doentes com graves disfunções hepáticas o prescriptor é aconselhado para ter cuidado quando tais doentes fazem um primeiro tratamento com Stom (ver secção 4.4).

Surgiram relatórios pós-comercialização, de ginecomastia e edema periférico, em que não foi possível excluir uma relação com o rabeprazol. Como estes efeitos foram descritos fora do âmbito dum ensaio clínico, desconhece-se a sua incidência.

#### 4.9 Sobredosagem

Até à data não há experiência com sobredosagem deliberada. A exposição máxima estabelecida não excedeu 60 mg duas vezes por dia, ou 160 mg uma vez por dia. Os efeitos são geralmente mínimos, representativos do perfil de efeitos adversos conhecidos e reversíveis sem qualquer intervenção médica. Não se conhece nenhum antídoto específico. O rabeprazol sódico liga-se a proteínas em grande proporção e, por isso, não é prontamente dialisável. Como em qualquer caso de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e devem usar-se medidas gerais de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho digestivo, Medicamentos para a úlcera péptica e refluxo gastro-esofágico, Inibidores da bomba de prótons. Código ATC: A02B C04

#### Mecanismo de acção:

O rabeprazol sódico pertence à classe de substâncias anti-secretoras, os benzimidazóis substituídos, que não apresentam propriedades anticolinérgicas dos antagonistas H<sub>2</sub> da histamina, mas suprimem a secreção gástrica ácida através da inibição específica da enzima H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase (a bomba de prótons ou de ácido). O efeito está relacionado com a dose e conduz à inibição da secreção, tanto basal, como estimulada de ácido, independentemente do estímulo.

Estudos em animais indicam que após a administração o rabeprazol sódico desaparece rapidamente tanto do plasma como da mucosa gástrica. Como se trata de uma base fraca, o rabeprazol é rapidamente absorvido após a administração de qualquer dose, concentrando-se no meio ácido das células parietais. O rabeprazol é convertido na forma activa de sulfenamida através de protonação, reagindo posteriormente com as cisteínas disponíveis na bomba de prótons.

Actividade anti-secretora: Após administração oral de uma dose de 20 mg de rabeprazol sódico, o início do efeito anti-secretor ocorre dentro de uma hora, com o efeito máximo dentro de duas a quatro horas. A inibição da secreção ácida basal e estimulada por alimentos 23 horas após a primeira dose de rabeprazol sódico é de 69% e 82% respectivamente e a duração da inibição prolonga-se por 48 horas. O efeito inibidor de rabeprazol sódico na secreção de ácido aumenta ligeiramente com a posologia repetida de uma toma diária, atingindo uma inibição estável, após três

dias. Quando o medicamento é suspenso, a actividade secretora normaliza no período de 2 a 3 dias.

Efeitos na gastrina sérica: Em estudos clínicos doentes foram tratados com 10 ou 20 mg de rabeprazol sódico, uma vez por dia, por um período de 43 meses. Os níveis de gastrina sérica aumentaram durante as primeiras 2 a 8 semanas, reflectindo os efeitos inibidores na secreção ácida e permaneceram estáveis enquanto prosseguiu o tratamento. Os valores de gastrina voltaram aos níveis de antes do tratamento, geralmente dentro de 1 a 2 semanas, após a interrupção do tratamento.

Amostras por biopsia gástrica humana do antro e do fundo de mais de 500 doentes tratados com rabeprazol ou com tratamento de comparação até 8 semanas não mostraram alterações da histologia das células ECL, do grau de gastrite, da incidência de gastrite atrófica, de metaplasia intestinal ou da prevalência de infecção por *Helicobacter pylori*. Em mais de 250 doentes seguidos durante mais de 36 meses de tratamento contínuo, não se observou alteração significativa nos valores apresentados inicialmente.

Outros efeitos: Não se detectaram, até à data, efeitos sistémicos de rabeprazol sódico no sistema nervoso central, nos sistemas cardiovascular e respiratório. O rabeprazol sódico, administrado por via oral em doses de 20 mg durante 2 semanas, não teve efeito na função da tiróide, no metabolismo dos glúcidos ou nos níveis circulantes da hormona paratiróide, cortisol, estrogénio, testosterona, prolactina, colecistoquinina, secretina, glucagon, hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), renina, aldosterona ou somatotrofina.

Estudos realizados com indivíduos saudáveis mostraram que rabeprazol sódico não tem interacções clinicamente significativas com a amoxicilina. O rabeprazol não influencia adversamente as concentrações plasmáticas de amoxicilina ou claritromicina quando administradas em associação para combater a infecção por *Helicobacter pylori*.

Durante o tratamento com medicamentos antissecretores, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida. Além disso, a CgA aumenta devido à redução da acidez gástrica. O nível aumentado de CgA pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos.

Os dados disponíveis publicados sugerem que os inibidores da bomba de prótons (IBP) devem ser descontinuados entre 5 dias e 2 semanas antes das medições de CgA. Isto destina-se a permitir que os níveis de CgA que possam estar falsamente aumentados na sequência do tratamento com IBP regressem ao intervalo de referência.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: Stom é uma formulação em comprimido de revestimento entérico (gastroresistente) de rabeprazol sódico. Esta forma farmacêutica é necessária porque o rabeprazol é ácido-lábil. Portanto, a absorção do rabeprazol sódico começa somente depois do comprimido sair do estômago. A absorção é rápida, ocorrendo os níveis plasmáticos máximos de rabeprazol aproximadamente 3,5 horas após uma dose de 20 mg. As concentrações máximas plasmáticas (C<sub>máx</sub>) de rabeprazol e a AUC são lineares no intervalo de doses de 10 mg a 40 mg. A biodisponibilidade

absoluta de uma dose oral de 20 mg (comparada com a administração intravenosa) é de cerca de 52%, devido em grande parte ao metabolismo pré-sistémico. Adicionalmente a biodisponibilidade não parece aumentar com uma administração repetida. Em indivíduos saudáveis a semivida plasmática é aproximadamente de uma hora (variação entre 0,7 e 1,5 horas), e a depuração corporal total estima-se em  $283 \pm 98$  ml/min. Não houve interacção clinicamente relevante com a comida. Nem os alimentos, nem a hora da administração do tratamento afectam a absorção de rabeprazol sódico.

Distribuição: O rabeprazol liga-se em cerca de 97% às proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo e excreção: Rabeprazol sódico, assim como outros membros da classe dos inibidores da bomba de protões (IBP), é metabolizado através do sistema metabolizante do fármaco a nível hepático do citocromo P450 (CYP450). Testes in vitro com microssomas de fígado humano comprovaram que rabeprazol sódico é metabolizado por isoenzimas do (CYP450) (CYP2C19 e CYP3A4). Nestes estudos, com as concentrações plasmáticas humanas esperadas, o rabeprazol nem induziu nem inibiu o CYP3A4; e embora os estudos in vitro nem sempre tenham valor preditivo da situação in vivo, estas informações indicam que não se espera nenhuma interacção entre o rabeprazol e a ciclosporina. Nos seres humanos, os metabolitos principais são o tioéter (M1) e o ácido carboxílico (M 6); os metabolitos menores, observados em níveis mais baixos, são a sulfona (M2), o desmetil-tioéter (M4) e o conjugado com o ácido mercaptúrico (M5). Apenas o metabolito desmetil (M3) tem uma pequena actividade antissecretora, mas não existe no plasma.

Após uma dose oral única de 20 mg de rabeprazol sódico marcado com  $^{14}\text{C}$  não houve excreção do fármaco inalterado na urina. Aproximadamente 90% da dose foi eliminada na urina principalmente sob a forma de dois metabolitos: um conjugado com o ácido mercaptúrico (M5) e um ácido carboxílico (M6), e ainda dois metabolitos desconhecidos. A restante dose foi recuperada nas fezes.

Sexo: Ajustado à massa corporal e altura, não há diferenças significativas quanto ao sexo em parâmetros farmacocinéticos após a administração duma dose única de 20 mg de rabeprazol.

Insuficiência renal: Em doentes com insuficiência renal terminal estável que exige hemodiálise de manutenção (depuração da creatinina menor que ou igual a 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a eliminação do rabeprazol sódico foi muito semelhante à dos voluntários saudáveis.

A AUC e a C<sub>máx</sub> nestes doentes foram cerca de 35% inferiores às de voluntários saudáveis. A semivida média do rabeprazol foi de 0,82 horas em voluntários saudáveis, de 0,95 horas em doentes durante a hemodiálise e de 3,6 horas após diálise. A depuração do fármaco em doentes com doença renal que exigia hemodiálise de manutenção foi aproximadamente duas vezes maior do que em voluntários saudáveis.

Insuficiência hepática: Após a administração duma dose única de 20 mg de rabeprazol a doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada crónica, a AUC duplicou e a semivida de rabeprazol aumentou 2 a 3 vezes, em comparação com voluntários saudáveis. No entanto, após a administração duma dose diária de 20 mg, durante 7 dias, a AUC aumentou apenas 1,5 vezes e a C<sub>max</sub> 1,2 vezes. A semivida

de rabeprazol, em doentes com insuficiência hepática foi de 12,3 horas comparada com 2,1 horas em voluntários saudáveis. A resposta farmacodinâmica (controlo do pH gástrico) nos dois grupos foi clinicamente comparável.

Idosos: A eliminação de rabeprazol sódico diminuiu ligeiramente nos idosos. Administrando uma dose diária de 20 mg de rabeprazol sódico durante 7 dias, a AUC duplicou aproximadamente, o C<sub>máx</sub> aumentou 60% e a semivida aumentou aproximadamente 30% em comparação com voluntários saudáveis jovens. No entanto, não houve evidência de acumulação do rabeprazol.

Polimorfismo CYP2C19: Após a administração duma dose diária de 20 mg de rabeprazol, durante 7 dias, a AUC e a semivida foram aproximadamente 1,9 e 1,6 vezes maiores nos metabolizadores CYP2C19 lentos do que nos metabolizadores rápidos, tendo a C<sub>máx</sub> aumentado somente 40%.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Observaram-se efeitos não clínicos somente com exposições que excediam bastante a exposição máxima no ser humano, o que exclui preocupações com a segurança no homem face aos dados obtidos no animal.

Estudos de mutagenicidade não foram conclusivos. Testes feitos na linha de células de linfoma do rato foram positivos, mas os testes de micronúcleos in vivo e testes de reparação DNA in vivo e in vitro foram negativos. Estudos de carcinogenicidade não revelaram risco especial para o ser humano.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos a 10 mg

Núcleo do comprimido: manitol, óxido de magnésio pesado, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, L-hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.

Subrevestimento: etilcelulose, óxido de magnésio pesado.

Revestimento entérico: ftalato de hipromelose, dibutilo sebacato, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172).

Comprimidos a 20 mg

Núcleo do comprimido: manitol, óxido de magnésio pesado, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, L-hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio.

Subrevestimento: etilcelulose, óxido de magnésio pesado.

Revestimento entérico: ftalato de hipromelose, dibutilo sebacato, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).

### 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.  
Conservar na embalagem de origem.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/Alu.

Embalagens com 14, 20, 28, 56, 60, 98 ou 120 comprimidos.  
É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BLUEMED Unipessoal, Lda.  
Rua Poeta Adriano Correia de Oliveira, 233  
4510-698 Fânzeres - Portugal  
Telefone: 224801529  
www.bluedmed.pt

### 8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº ##### - embalagem de 14 comprimidos (10 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 20 comprimidos (10 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 28 comprimidos (10 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 56 comprimidos (10 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 60 comprimidos (10 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 98 comprimidos (10 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 120 comprimidos (10 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 14 comprimidos (20 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 20 comprimidos (20 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 28 comprimidos (20 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 56 comprimidos (20 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 60 comprimidos (20 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 98 comprimidos (20 mg)  
Registo nº ##### - embalagem de 120 comprimidos (20 mg)

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO