

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mycobutin 150 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 150 mg de rifabutina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas opacas, duras e de cor vermelho-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Mycobutin pode ser usado em combinação com outras opções de tratamentos, no tratamento de infeções sintomáticas disseminadas de *Mycobacterium avium*, em doentes com SIDA.

Tratamento da tuberculose pulmonar:

- resistente crónica
- recentemente diagnosticada

De acordo com os critérios geralmente aceites para o tratamento de infeções por *Mycobacterium tuberculosis*, o Mycobutin deve ser sempre administrado em combinação com outros agentes tuberculostáticos, não pertencentes à classe terapêutica das rifamicinas.

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado dos medicamentos antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

O Mycobutin é geralmente administrado como dose única diária oral em qualquer altura, independentemente das refeições.

Adultos

O Mycobutin em regime de combinação:

Tratamento de infeções micobacterianas não tuberculosas: 450 - 600 mg (3 a 4 cápsulas) até 6 meses após serem obtidas culturas negativas.

Tratamento do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC): quando o Mycobutin é administrado em associação com a claritromicina, as doses de Mycobutin devem ser reduzidas para 300 mg após o 1º mês de tratamento (ver secções 4.4 e 4.5).

Tratamento da tuberculose pulmonar: 150 mg (1 cápsula) por dia durante 6 a 9 meses, ou pelo menos até 6 meses após serem obtidas culturas negativas. Esta dosagem deve ser aumentada para 300-450 mg (2 a 3 cápsulas) por dia em doentes previamente tratados com fármacos tuberculostáticos.

População pediátrica

Não existem ainda dados adequados que suportem o uso de Mycobutin em crianças.

Idosos

Não são sugeridas recomendações específicas para alteração de dosagem em idosos.

Doentes com insuficiência hepática

Em doentes com insuficiência hepática grave deve ser considerada a redução da dose. Uma insuficiência hepática ligeira não requer uma modificação da dose.

Doentes com insuficiência renal

Uma insuficiência renal grave (depuração da creatinina abaixo de 30 ml/min) requer uma redução da dose de 50%. Uma insuficiência renal fraca a moderada não requer um ajuste da dose.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à rifabutina ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1. ou outras rifamicinas (ex. rifampicina).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes deverão ser advertidos de que o Mycobutin pode conferir uma coloração vermelho-alaranjada à urina e possivelmente à pele e secreções corporais. Lentes de contacto, especialmente as moles, podem ficar permanentemente manchadas.

De acordo com os critérios aceites para o tratamento de infeções micobacterianas, o Mycobutin deve ser sempre administrado em combinação com outros fármacos antimicobacterianos não pertencentes à família das rifamicinas.

É recomendado que a contagem de glóbulos brancos e de plaquetas, assim como as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente durante o tratamento.

Quando o Mycobutin é administrado concomitantemente com a claritromicina para o tratamento do MAC, recomenda-se uma redução da dose de Mycobutin, devido ao aumento das concentrações plasmáticas de Mycobutin (ver secções 4.2 e 4.5). Devido à possibilidade de ocorrência de uveíte, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, quando se administra Mycobutin em combinação com claritromicina (ou outros macrólidos) e/ou fluconazol (e compostos relacionados). Se tal acontecer, os doentes devem ser encaminhados para um oftalmologista e, se se considerar necessário, o tratamento com Mycobutin deve ser suspenso (ver também secções 4.5 e 4.8).

Os inibidores da protease atuam como substratos ou inibidores do metabolismo mediado pelo CYP450 IIIA4. Deste modo, graças às significativas interações farmacológicas entre os inibidores da protease e rifabutina, o seu uso concomitante deverá ser baseado na avaliação geral do doente e no perfil específico do fármaco no doente (ver secção 4.5). Para mais

recomendações em relação aos inibidores da protease, ver as atuais monografias oficiais dos produtos ou contactar o fabricante específico.

Foi notificada diarreia associada a *Clostridium difficile* (colite pseudomembranosa) com o uso de antibióticos, incluindo a rifabutina, cuja gravidade poderá variar desde ligeira a colite fatal. O tratamento com antibióticos altera a flora normal do cólon permitindo um crescimento excessivo da *C. difficile*.

C. difficile produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento da colite pseudomembranosa. As etirpes de *C. difficile* produtoras de hipertoxinas causam um aumento da morbidade e mortalidade, visto estas infeções poderem ser refractárias à terapêutica antimicrobiana podendo ser necessária colectomia.

Deve ser considerado o diagnóstico de colite pseudomembranosa em doentes que desenvolvam diarreia após administração de antibióticos.

É necessário uma análise cuidadosa da história clínica visto terem sido notificados casos de colite pseudomembranosa, 2 meses após a administração de antibióticos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As doses múltiplas de rifabutina têm vindo a ser associadas à indução das enzimas metabólicas hepáticas da subfamília CYP450 IIIA. O principal metabolito da rifabutina (25-desacetil rifabutina; LM 565) também pode contribuir para este efeito. A indução metabólica provocada pela rifabutina vai produzir provavelmente uma diminuição dos níveis circulantes dos fármacos administrados concomitantemente (em particular os metabolizados pela via do CYP450 IIIA). Dados cinéticos sugerem que a indução enzimática originada pela rifabutina é completa ao fim de 5 dias e é independente da dose no intervalo de dose 300 a 600 mg. Do mesmo modo, fármacos administrados concomitantemente que inibam competitivamente a atividade do CYP450 IIIA podem aumentar os níveis circulantes de rifabutina.

De modo similar, o Mycobutin pode reduzir a atividade de analgésicos, anticoagulantes, corticosteroides, ciclosporina, digitálicos (embora não a digoxina), dapsona, hipoglicemiantes orais, analgésicos narcóticos, fenitoina e quinidina. Com base nas considerações metabólicas acima referidas não são esperadas interações significativas com o etambutol, teofilina, sulfonamidas, pirazinamida e zalcitabina (DDC).

A tabela 1 resume os resultados e magnitude das interações pertinentes entre vários fármacos e rifabutina. A relevância clínica destas interações e subsequentes alterações de dose devem ser avaliadas tendo em conta as populações estudadas, gravidade da doença, perfil do fármaco no doente e impacto provável na relação risco/benefício.

Apesar da rifabutina e rifampicina partilharem semelhanças estruturais, as suas propriedades físico-químicas (ex. coeficientes de ionização e partilha) sugerem diferenças significativas entre si na distribuição e potencial de indução do citocromo P450. As propriedades de indução enzimática são menos pronunciadas na rifabutina que na rifampicina. Existem dados que sugerem que a rifabutina é um indutor 2 a 3 vezes mais fraco que a rifampicina. Deste modo, se as alterações nos níveis circulantes de fármaco afetam a resposta do doente, o impacto clínico das potenciais interações de fármacos deve ser menor com o uso concomitante de rifabutina do que rifampicina.

Dificuldades de absorção. A alteração do pH gástrico devido à progressão da SIDA está relacionada com a má absorção de alguns fármacos utilizados em doentes VIH-positivos (ex. rifampicina, isoniazida). Dados de concentração sérica de rifabutina em doentes com SIDA, com diferentes níveis de gravidade (baseada nas contagens de CD4+) sugerem que a absorção da rifabutina não é afetada pela progressão da doença.

Tabela 1. Estudos de interação da rifabutina*

Fármacos coadministrados	Efeito na rifabutina	Efeito no fármaco coadministrado	Comentários
ANTIVÍRICOS			
Amprenavir	↑2,9 vezes na AUC ↑2,2 vezes na C _{máx}	Sem alterações significativas na cinética	É recomendada uma redução de 50% da dose de rifabutina quando combinada com amprenavir. Justifica-se uma maior monitorização das reações adversas.
Delavirdina	ND	Depuração oral ↑ 5-vezes originando redução média significativa das concentrações plasmáticas (18±15 a 1.0±0.7 µM)	Estudo realizado em doentes infetados pelo VIH-1. Não se recomenda a rifabutina em doentes com 400 mg de mesilato de delavirdina de 8 em 8 horas.
Didanosina	Sem alterações significativas na cinética.	Sem alterações significativas na cinética no estado estacionário	
Fosamprenavir/ritonavir	↑64% na AUC**	↑32% na AUC e ↑36% C _{máx} , sem efeito na C _{vale} (amprenavir)	É recomendada uma redução de 75% da dose de rifabutina (para 150 mg dia sim dia não ou 3 vezes por semana) quando combinada com fosamprenavir.
Indinavir	↑204% na AUC	↓32% na AUC	
Lopinavir/ritonavir	↑5,7 vezes na AUC ↑3,4 vezes na C _{máx} **	Sem alteração significativa na cinética do lopinavir	É recomendada uma redução da dose de rifabutina em pelo menos 75% da dose habitual de 300 mg/dia (isto é, uma dose máxima de 150 mg dia sim dia não ou 3 vezes por semana). Justifica-se uma maior monitorização das reações adversas. Pode ser necessário uma redução adicional da dose de rifabutina.
Saquinavir	ND	↓40% na AUC	
Ritonavir	Aumento de 4 vezes na AUC, aumento de 2,5 vezes na C _{máx}	ND	Na presença de ritonavir pode aumentar o risco subsequente de efeitos indesejáveis incluindo uveíte. Se o doente a tomar rifabutina necessitar de um inibidor da protease, devem ser seleccionados outros agentes que não o ritonavir (ver secção 4.4)
Tipranavir/ritonavir	↑2,9 vezes na AUC ↑1,7 vezes na C _{máx}	Sem alteração significativa na cinética do tipranavir	É recomendada uma monitorização terapêutica.
Zidovudina	Sem alterações significativas na cinética.	Aproximadamente ↓32% na C _{máx} e AUC	Um grande ensaio clínico controlado demonstrou que estas alterações não têm relevância clínica.
ANTIFÚNGICOS			
Fluconazol	↑82% na	Sem alterações	

	AUC		significativas nas concentrações plasmáticas no estado estacionário	
Itraconazol	ND		↓70% a 75% na C _{máx} e AUC	Um caso registado sugere a interação cinética que origina um aumento dos níveis séricos de rifabutina e o risco de desenvolver uveíte na presença de itraconazol.
Posaconazol	↑31% C _{máx} ↑72% AUC	na na	↓43% na C _{máx} , ↓49% na AUC	Se o benefício compensar o risco, a rifabutina pode ser coadministrada com o posaconazol. Os doentes devem ser monitorizados em relação aos acontecimentos adversos associados à toma de rifabutina se os fármacos são coadministrados.
Voriconazol	↑195% C _{máx} ↑331% AUC***	na na	A rifabutina (300 mg uma vez ao dia) diminui a C _{máx} e a AUC do voriconazol 200 mg 2 vezes ao dia em 69% e 78%, respetivamente. Durante a coadministração com rifabutina, a C _{máx} e a AUC do voriconazol 350 mg 2 vezes ao dia foram 96% e 68% dos níveis quando administrado isolado 200 mg 2 vezes ao dia. Numa dose de 400 mg de voriconazol 2 vezes ao dia a C _{máx} e AUC foram 104% e 87% mais elevados, respetivamente, comparativamente ao voriconazol isolado 200 mg 2 vezes ao dia.	Se o benefício compensar o risco, a rifabutina pode ser coadministrada com o voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada para 5 mg/kg via intravenosa cada 12 h ou de 200 mg para 350 mg via oral, cada 12 h (100 mg para 200 mg via oral, cada 12 h para doentes com peso inferior a 40 kg). É recomendado uma monitorização cuidadosa do hemograma completo e dos acontecimentos adversos à rifabutina (por ex. uveíte) quando a rifabutina é coadministrada com voriconazol.
ANTI-PCP (Pneumocystis carinii pneumonia)				
Dapsona	ND		Aproximadamente ↓27% a 40% na AUC	Estudo efetuado em doentes infetados com VIH (acetiladores rápidos e lentos).
Sulfametoxazol-Trimetoprim	Sem alterações significativas na C _{máx} e		Aproximadamente ↓15% a 20% na AUC	Noutro estudo, apenas o trimetoprim (não o sulfametoxazol) originou ↓14% na AUC e ↓6% na C _{máx} mas não foi considerado clinicamente significativo.

	AUC		
ANTI-MAC (complexo Mycobacterium avium intracellulare)			
Azitromicina	Sem interação farmacocinética	Sem interação farmacocinética	
Claritromicina	Aproximadamente ↑77% na AUC	Aproximadamente ↓50% na AUC	Estudo realizado em doentes infetados com VIH. A dose de rifabutina deve ser ajustada na presença de claritromicina (ver secções 4.2 e 4.4)
ANTI-TB (Tuberculose)			
Etambutol	ND	Sem alterações significativas na AUC ou C _{máx}	
Isoniazida	ND	Farmacocinética não é afetada	
Pirazinamida	ND	ND	Dados do estudo a serem avaliados.
OUTROS			
Metadona	ND	Sem efeito significativo	Sem efeito aparente da rifabutina tanto nos níveis plasmáticos de metadona como na exposição sistémica baseada na AUC. Não se avaliou a cinética da rifabutina.
Contraceptivos orais	ND	ND	Dados do estudo a serem avaliados. As doentes devem ser aconselhadas a usar outros métodos de contraceção.
Tacrolimus	ND	ND	Autores referem que a rifabutina diminui tacrolimus através dos níveis sanguíneos.
Teofilina	ND	Sem alterações significativas na AUC ou C _{máx} em relação à linha de base.	

*ND – Não há dados

AUC - Área sob a concentração vs. Curva do tempo

C_{máx} – Concentração sérica máxima

** - fármaco mais o metabolito ativo

*** - 400 mg, 2 vezes ao dia de voriconazol

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem estudos adequados e controlados em mulheres grávidas ou que estejam a amamentar.

Foram realizados estudos de reprodução em ratos e coelhos com a administração de rifabutina em doses até 200 mg/kg (40 vezes a dose diária humana recomendada). Não se observou teratogenicidade em qualquer uma das espécies. Nos ratos, para doses de 200 mg/kg/dia, houve uma diminuição da viabilidade fetal. Nos ratos, para doses de 40 mg/kg/dia (8 vezes a dose diária humana recomendada), a rifabutina provocou um aumento das alterações esqueléticas fetais. Nos coelhos, para doses de 80 mg/kg/dia (16 vezes a dose diária humana recomendada), a rifabutina provocou toxicidade materna e um aumento das alterações esqueléticas fetais. Uma vez que os estudos de reprodução em animais nem sempre permitem prever a resposta humana, a rifabutina apenas deve ser utilizada em mulheres grávidas se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Fertilidade

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, a fertilidade foi comprometida em ratos macho com doses de 160 mg/kg/dia de rifabutina (32 vezes a dose diária humana recomendada). Nas fêmeas com doses de 160 mg/kg/dia houve uma diminuição em 18% do número de fetos por ninhada associada com um aumento de 5 vezes nas perdas pós-implantação. Desconhece-se a relevância destes achados para os humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Na tabela abaixo estão listadas todas as reações adversas, por sistema de órgãos e frequência (muito frequentes $\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros $\leq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequências	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Leucopenia
	Frequentes	Anemia
	Pouco frequentes	Pancitopenia, agranulocitose, linfopenia, granulocitopenia, neutropenia, diminuição da contagem dos glóbulos brancos*, diminuição da contagem dos neutrófilos, trombocitopenia, diminuição do número de plaquetas
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Erupção cutânea
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade, broncospasmo, eosinofilia.
Afeções oculares	Pouco frequentes	Uveíte, depósitos corneanos
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas
	Pouco frequentes	Vômitos
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Icterícia, aumento das enzimas hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Pouco frequentes	Alteração da cor da pele
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia
	Pouco frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Pirexia

** Choque e colite pseudomembranosa são reações adversas relacionadas com a classe farmacológica; ambos os eventos não foram observados nem nos ensaios clínicos nem nas notificações espontâneas para a rifabutina.

4.9 Sobredosagem

Deverá ser efetuada lavagem gástrica e iniciado tratamento diurético. Cuidados de suporte e tratamento sintomático deverão ser administrados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.12 - Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Antituberculosos, código ATC: J04AB04

Mecanismo de ação

A rifabutina é um agente antibacteriano semissintético da rifamicina.

A rifabutina inibe a síntese do ARN dependente do ADN bacteriano em estirpes suscetíveis ao interagir com a subunidade beta da ARN polimerase bacteriana. *In vitro*, a rifabutina demonstra uma atividade bactericida contra o *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium tuberculosis* crescendo tanto extracelularmente como entre os macrofagos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As rifamicinas exibem uma atividade bactericida dependente da concentração, sugerindo que a $C_{m\acute{a}x}/CIM$ seria o parâmetro farmacodinâmico de maior relevância. No entanto, não foram realizados estudos específicos em modelos animais para verificar esta relação para a rifabutina e para estimar o alvo farmacodinâmico para a eficácia clínica nas infecções micobacterianas.

Mecanismos de resistência

A resistência à rifabutina é causada predominantemente por mutações pontuais em regiões específicas do *rpoB*, o gene codificador da subunidade beta da ARN polimerase. No geral, existe uma resistência cruzada entre as diferentes rifamicinas.

Breakpoints

Não foram estabelecidos os critérios de suscetibilidade para o *Mycobacterium avium complex* (MAC) pelo EUCAST (Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade) ou pelo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Para o *Mycobacterium tuberculosis*, o CLSI indicou um critério de suscetibilidade interpretativo de 0,5 mg/l para a rifabutina, com base no método de proporção agar. O EUCAST não estabeleceu um *breakpoint* clínico ou um ECOFF (*epidemiological wild-type cut-off*) para a rifabutina contra o *M.tuberculosis*. Uma publicação recente sugere um ECOFF para a rifabutina vs *M.tuberculosis* de 0,064 mg/l.

Suscetibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geográfica e temporalmente para as espécies selecionadas, devendo existir informação local sobre esta, especialmente quando se tratam de infecções graves. Se necessário, deverá existir aconselhamento por parte de um perito quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em alguns tipos de infecções é questionável.

Espécies frequentemente suscetíveis:

Mycobacterium avium (MAC)*

*Mycobacterium tuberculosis**

*Espécies para as quais a eficácia clínica da rifabutina, em monoterapia ou em combinação com outros agentes antimicobacterianos, não foi demonstrada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No homem, a rifabutina é rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 2 a 4 horas após a administração oral.

A farmacocinética da rifabutina é linear após administração única de 300, 450 e 600 mg a voluntários saudáveis. Com estas doses, a $C_{máx}$ está na gama de 0,4 a 0,7 $\mu\text{g/ml}$. As concentrações plasmáticas são mantidas acima dos valores MIC (concentração inibitória mínima) para *M. tuberculosis* até cerca de 30 horas a partir da administração. A rifabutina é largamente distribuída em vários órgãos animais com exceção do cérebro. As concentrações nos tecidos humanos foram várias vezes superiores em relação aos níveis plasmáticos, nomeadamente no parênquima pulmonar, vesícula biliar e paredes intestinais.

A penetração intracelular da rifabutina é muito elevada tal como demonstrado pelos quocientes das concentrações intracelular/extracelular, que variou de 9 nos neutrófilos a 15 nos monócitos, ambos de origem humana.

A elevada concentração intracelular parece ter um papel crucial na manutenção da eficácia da rifabutina contra patógenos intracelulares, tais como a micobactéria. A rifabutina e os seus metabolitos são principalmente eliminados pela via urinária. Dos cinco metabolitos identificados, os derivados 25-O-diacetil e 31-hidroxiol são os que predominam. Este último apresenta uma atividade igual à do fármaco que lhe dá origem. O $t_{1/2\beta}$ da rifabutina no homem é aproximadamente 35-40 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

Os estudos de segurança pré-clínica da rifabutina indicam uma boa margem de segurança em roedores e em macacos.

A toxicidade aguda por via oral da rifabutina, administrada a ratos em dose oral única até 5g/kg e a cães *beagle* e macacos *cynomolgus* em doses de 2 e 4g/kg é baixa e sem mortalidade. A DL50 oral em murganhos é de 4,8g/kg nos machos e 3,3g/kg nas fêmeas.

Em estudos de dose repetida, os órgãos alvo foram identificados apenas nas doses que produziram níveis sanguíneos maiores do que os atingidos com as doses recomendadas para a terapêutica humana. Os principais órgãos alvo nos murganhos, ratos e macacos são o fígado, estômago, gônadas e, em menor grau os eritrócitos. A rifabutina não se mostrou genotóxica em nenhum dos testes efetuados *in vitro* ou *in vivo*.

Carcinogenicidade/mutagenicidade

Não foram observados efeitos carcinogénicos nos ratinhos nem nos ratos tratados durante dois anos com as doses máximas toleradas.

Reprodução

Em todos os estudos de reprodução, o nível a que não houve efeito foi 40-50 mg/kg. Não foi observado efeito teratogénico com nenhuma das doses. As alterações na fertilidade e no desenvolvimento fetal observadas com doses elevadas, estão relacionadas com lesões nos órgãos reprodutores e com efeitos tóxicos do composto nas fêmeas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina,
Laurilsulfato de sódio,
Estearato de magnésio e,
Sílica coloidal hidratada.

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas são acondicionadas em frascos de vidro âmbar ou blisters PVC/Alu transparente nas apresentações de 15 e 30 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2320984 - 15 cápsulas, 150 mg, blisters de PVC/Alu

Nº de registo: 2376283 - 30 cápsulas, 150 mg, blisters de PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de novembro de 1995.

Data da última renovação: 25 de novembro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

27-07-2012