



RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glucobay 50 mg comprimidos
Glucobay 100 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 comprimido de Glucobay 50 contém 50 mg de acarbose.
1 comprimido de Glucobay 100 contém 100 mg de acarbose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido 50 mg: comprimido branco a amarelado, redondo e convexo com 7 mm de diâmetro e 10 mm de raio de curvatura. Numa das faces está gravada letra “G” e “50” e na outra face está gravada a cruz Bayer.

Comprimido 100 mg: comprimido branco a amarelado, oblongo e convexo com 13 mm de comprimento, 6 mm de largura e 5.5 de raio de curvatura. Numa das faces está gravada a letra “G”, uma ranhura e “100”, na outra face tem apenas uma ranhura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica adicional, em associação com a dieta, em doentes com diabetes mellitus.

Prevenção da manifestação de diabetes tipo 2 em indivíduos com tolerância diminuída à glucose e anomalia da glicemia em jejum *, em combinação com a dieta e exercício.

* definidas como uma concentração plasmática entre 7,8 e 11,1 mmol/l (140-200 mg/dl) 2 horas após uma sobrecarga de 75 g de glucose e valores em jejum entre 5,6 e 7,0 mmol/l (100-125 mg/dl).

4.2 Posologia e modo de administração

A posologia deve ser adaptada pelo médico assistente em função de cada doente, dado que a eficácia e tolerabilidade do fármaco variam de indivíduo para indivíduo.

Dose recomendada para a terapêutica adicional, em associação com a dieta, em doentes com diabetes mellitus:



- A administração de Glucobay deve ser feita três vezes ao dia no início de cada refeição e não excedendo a dose máxima recomendada de 100 mg 3 x dia (para doentes com peso superior a 60 Kg), correspondente a 3 x 2 comprimidos de 50 mg/dia ou 3 x 1 comprimido de 100 mg/dia.
- Deve iniciar-se por uma dose baixa fazendo em seguida uma subida gradual reduzindo assim os efeitos secundários gastrointestinais e permitindo atingir a dose mínima eficaz. A determinação da glicemia uma hora após a refeição é um bom indicador para esta titulação.
- A dose geralmente recomendada para o início de um tratamento é de 50 mg três vezes ao dia. Em alguns doentes pode ser necessário iniciar o tratamento com 50 mg uma vez a duas vezes ao dia de forma a melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.
- A partir da dose inicial acima referida (50 mg uma a três vezes ao dia) os ajustes posológicos devem ser feitos entre 4 a 8 semanas de intervalo nunca ultrapassando a dose máxima recomendada de 300 mg/dia (para doentes com peso superior a 60kg). Na eventualidade de surgirem queixas de mal-estar não obstante o cumprimento rigoroso da dieta a dose não deve ser aumentada, devendo até, se necessário, ser ligeiramente reduzida.
- A dose máxima recomendada para doentes com peso igual ou inferior a 60 Kg é de 50 mg 3x /dia.

Dose recomendada para prevenção da manifestação de diabetes tipo 2 em indivíduos com tolerância diminuída à glucose:

- O tratamento deve iniciar-se com uma posologia diária de 50 mg aumentada depois em intervalos de 4-8 semanas até 3 x 100 mg.
- A dose recomendada para doentes com peso igual ou inferior a 60 Kg é de 50 mg 3xdia.

Modo de administração

Os comprimidos de Glucobay só são eficazes se forem ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, imediatamente antes da refeição ou se forem mastigados em conjunto com os primeiros alimentos da refeição.

Idosos:

Não se recomenda qualquer alteração da posologia ou da frequência de administração em função da idade.

População pediátrica (ver secção 4.4):

A segurança e a eficácia do Glucobay não foram estabelecidas em doentes com idade inferior a 18 anos.

Insuficiência hepática:

Não se considera necessário qualquer ajustamento da posologia em doentes com antecedentes de insuficiência hepática.

Em casos individuais, podem ocorrer aumentos assintomáticos das enzimas hepáticas. Nestas circunstâncias, deve-se considerar o controlo das enzimas hepáticas durante os primeiros 6 – 12 meses de tratamento. Em casos suscetíveis de avaliação, estas alterações foram reversíveis, após interrupção da terapêutica com a Glucobay.



Insuficiência renal: Os comprimidos de Glucobay não devem ser administrados com insuficiência renal grave (taxa de depuração de creatinina <25 ml/min.) (ver secção 4.3).

Duração do tratamento:

Não se estabelece qualquer limite à duração do tratamento com os comprimidos de Glucobay

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doenças intestinais crónicas associadas a perturbações acentuadas da absorção e digestão.
- Insuficiência hepática grave (ex: Cirrose hepática).
- Cetoacidose diabética.
- Patologias que podem ser agravadas pelo aumento de formação de gases intestinais (por ex., síndrome de Roemheld, grandes hérnias, doença inflamatória intestinal obstruções intestinais (obstrução intestinal parcial ou predisposição para obstrução intestinal) e úlceras intestinais).
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina <25 ml/min.).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Casos de hepatite fulminante foram notificados durante o tratamento com Glucobay. O mecanismo é desconhecido, mas o Glucobay pode contribuir para a fisiopatologia multifatorial da lesão hepática. Caso haja aumento das enzimas hepáticas, o tratamento ser interrompido ou um ajustamento da dose, particularmente se o aumento for persistente.

A monitorização das enzimas hepáticas deverá ser considerada durante os primeiros 6 a 12 meses de tratamento (ver secção 4.5)

A segurança e a eficácia do Glucobay não foram estabelecidas em doentes com idade inferior a 18 anos.

O Glucobay exerce um efeito anti-hiperglicemiante, mas não induz, por si só, hipoglicemia.

Se o Glucobay for prescrito em conjunto com outros fármacos que reduzem a glucose sanguínea (ex. sulfonilureias, metformina ou insulina) uma descida dos valores de glucose sanguínea para níveis hipoglicémicos pode requerer a correspondente adaptação da respetiva comedicação. Se ocorrer hipoglicemia aguda deve-se utilizar glucose para a rápida correção da hipoglicemia (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação



Durante o tratamento com Glucobay, a sacarose bem como os alimentos que contém sacarose, provocam frequentemente, desconforto abdominal ou até mesmo diarreia como resultado da fermentação de hidratos de carbono no cólon.

Glucobay tem um efeito anti-hiperglicemiante mas, por si só, não provoca hipoglicemia. Em doentes tratados simultaneamente com Glucobay e sulfonilureias, metformina ou insulina, os valores da glicemia podem descer para níveis hipoglicêmicos e que pode requerer um ajuste na dose destes medicamentos.

Foram notificados casos isolados de choque hipoglicémico.

Em caso de hipoglicemia aguda, deve-se considerar que a biotransformação da sacarose em frutose e glucose é mais lenta durante o tratamento com Glucobay: por esta razão, a sacarose é inadequada para o alívio rápido dos episódios de hipoglicemia, devendo utilizar-se a glucose em sua substituição.

Em casos individuais o Glucobay pode afetar a biodisponibilidade da digoxina, podendo ser necessário ajustar a dose de digoxina.

A administração simultânea de colestiramina, adsorventes intestinais e enzimas digestivas devem ser evitadas pois podem possivelmente influenciar a ação do Glucobay. Não se observou interação com dimeticone/simeticone.

A administração concomitante do Glucobay com neomicina oral pode originar reduções reforçadas da glucose pós-prandial e aumentar a frequência e a severidade dos efeitos secundários gastrointestinais.

Se estes sintomas se agravarem, deve ser considerada a redução temporária da dose de Glucobay.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Glucobay não deve ser administrado durante a gravidez, dada a ausência de informações sobre o seu uso em mulheres grávidas.

Após a administração de Glucobay radiomarcado a ratos lactantes foi detetada no leite uma pequena quantidade de radioatividade. Não foram obtidos até à data achados correspondentes no Homem.

Contudo e uma vez que não se encontra excluída a hipótese de Glucobay induzir efeitos no lactente devido à sua passagem para o leite, é aconselhável, em princípio, não prescrever os comprimidos de Glucobay durante o período de aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis



As frequências das reações adversas notificadas com Glucobay baseadas em estudos com Glucobay controlados por placebo, ordenadas segundo a frequência pelas categorias CIOMS III (estudos controlados por placebo na base de dados de ensaios clínicos: Glucobay N = 8595; placebo N = 7278; estado: 10 Fev 2006) encontram-se listadas na tabela abaixo.

Na experiência pós-comercialização foram descritas as reações adversas abaixo referidas. Estão listadas por classes de sistemas de órgãos, por grau de frequência, utilizando o seguinte critério: Convenção MedDRA sobre frequência.

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)

As reações adversas identificadas apenas durante os estudos de pós-comercialização (31 Dez.2005), e para os quais a frequência não pode ser estimada, são listados como "desconhecidos".

Classes e de sistemas de órgãos (MedDRA):	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático					Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário					Reação alérgica (erupção cutânea, eritema, exantema, urticária)
Vasculopatias				Edema	
Doenças gastrointestinais	Flatulência	Diarreia Dor gastrointestinal e abdominal	Náuseas Vômitos Dispepsia		Subíleos/íleos Pneumatose cistoide intestinal
Afecções hepatobiliares			Aumento das enzimas hepáticas	Icterícia	Hepatite



Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					Pustulose enxantemática aguda generalizado
--	--	--	--	--	--

Foram notificados pós-comercialização, casos de insuficiência hepática, função hepática anormal e lesão hepática. Casos individuais de hepatite fulminante com desfecho fatal foram notificados, particularmente no Japão.

No caso de não ser cumprida a dieta prescrita para a diabetes, é possível que se verifique um agravamento dos sintomas intestinais. Se, não obstante o cumprimento da dieta para a diabetes, os sintomas forem muito acentuados, deve-se reduzir temporária ou permanentemente a dose.

Em doentes tratados com a posologia diária recomendada de 150 a 300 mg de Glucobay/dia, foram observados, raramente, testes anormais, clinicamente relevantes da função hepática (três vezes acima do limite superior dos valores normais). Os valores anormais podem ser transitórios no decurso de tratamento prolongado com Glucobay. (ver secção 4.4)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Quando os comprimidos de Glucobay são tomados em conjunto com bebidas e/ou refeições contendo hidratos de carbono (polissacáridos, oligossacáridos ou dissacáridos), a sobredosagem pode provocar meteorismo, flatulência e diarreia.

Na eventualidade de sobredosagem, independentemente do consumo de alimentos, não é de prever a ocorrência de perturbações intestinais graves.

Em caso de sobredosagem, deve evitar-se a ingestão de bebidas ou refeições contendo hidratos de carbono nas 4-6 horas subsequentes.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS



5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.4.2- Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Insulinas, antidiabéticos orais e glucagom. Antidiabéticos orais, código ATC: A10BF01

A substância ativa dos comprimidos é a acarbose, um pseudotetrassacárido de origem microbiana. A acarbose pode ser utilizada para o tratamento da diabetes tipo 1 (IDDM) e diabetes tipo 2 (NIDDM).

Em todas as espécies investigadas, a atividade da acarbose exerce-se a nível do tracto intestinal. A ação da acarbose baseia-se na inibição das enzimas intestinais (alfa-glucosidasas) envolvidas na degradação de dissacáridos, oligossacáridos e polissacáridos.

Este mecanismo induz um atraso dose dependente na digestão destes hidratos de carbono. Verifica-se que em especial a glucose proveniente dos hidratos de carbono sofre uma libertação mais lenta, sendo também mais lentamente absorvida pela circulação. Desta forma, a acarbose reduz a subida pós-prandial da glicemia. Graças ao mecanismo de regulação da absorção da glucose ao nível do intestino, são atenuadas as variações do perfil diário da glucose sanguínea, registando-se uma redução dos respetivos valores médios.

A acarbose induz uma descida das concentrações anormalmente elevadas de hemoglobina glicosilada.

Num estudo prospetivo, randomizado, controlado por placebo, duplamente cego (3-5 anos de tratamento, média 3,3 anos) envolvendo 1429 sujeitos com tolerância diminuída à glucose* (ver secção 4.1) o risco relativo de desenvolvimento de diabetes tipo 2 foi reduzido em 25 %. Nestes doentes a incidência de todos os eventos cardiovasculares diminuiu significativamente em 49 %, enquanto que a incidência de enfarte do miocárdio foi significativamente reduzida em 91 %.

Estes efeitos foram confirmados por uma meta-análise de 7 estudos de Glucobay controlados por placebo (num total de 2180 doentes, 1248 de Glucobay, 932 placebo) no tratamento da diabetes tipo 2. Nestes doentes o risco de qualquer evento cardiovascular foi reduzido em 24 %, enquanto que o risco de enfarte de miocárdio foi diminuído em 64 %. Ambas as reduções foram estatisticamente significativas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da acarbose foi investigada na sequência da administração oral da substância marcada (200 mg) a voluntários saudáveis.

Absorção

Uma vez que, no espaço de 96 horas, foi excretada pelos rins uma média de 35% da radioatividade total (soma da substância inibidora e de possíveis produtos de degradação), pode portanto presumir-se que o grau de absorção se situa, pelo menos, dentro destes limites.

A curva de evolução da concentração plasmática de radioatividade total apresenta dois picos. O primeiro pico, com uma concentração média de equivalente de acarbose de 52,2



$\pm 15,7$ microgramas/l após $1,1 \pm 0,3$ horas corresponde aos respectivos dados relativos à evolução da concentração da substância inibidora ($49,5 \pm 26,9$ microgramas/ml decorridas $2,1 \pm 1,6$ h). O segundo pico é, em média, de $586,3 \pm 282,7$ microgramas/ml, ocorrendo passadas $20,7 \pm 5,2$ horas. Contrariamente ao que se verifica com a radioatividade total, as concentrações plasmáticas máximas da substância inibidora são 10 - 20 vezes inferiores. O segundo pico, mais elevado, obtido decorridas cerca de 14-24 horas parece ser devido à absorção de produtos de degradação bacteriana provenientes de zonas mais profundas do intestino.

Distribuição

Com base na curva de concentração plasmática determinou-se, em voluntários saudáveis, um volume relativo de distribuição de $0,32$ l/kg de peso corporal (administração intravenosa, $0,4$ mg/kg de peso corporal).

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade é de 1 - 2%. Considera-se desejável esta percentagem extremamente baixa de substância inibidora sistemicamente disponível, porque a acarbose só atua localmente. Assim, esta baixa biodisponibilidade não tem relevância para o efeito terapêutico.

Excreção

As semividas de eliminação plasmática da substância inibidora são de $3,7 \pm 2,7$ h para a fase de distribuição e de $9,6 \pm 4,4$ h para a fase de eliminação.

A fração da substância inibidora excretada com a urina foi de 1,7% da dose administrada. 51% da atividade foi eliminada com as fezes no decurso de um período de 96 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Foram efetuados no ratinho, rato e cão estudos de toxicidade aguda após administração oral e intravenosa de acarbose. Os resultados obtidos encontram-se sumariados no quadro seguinte:

Espécie	Sexo	Via Administração	DL50/UIS/kg(3)	Intervalo de confiança $p < 0,05$
Ratinho	m(1)	oral	> 1000000	
Ratinho	m	i.v.	> 500000	
Rato	m	oral	> 1000000	
Rato	m	i.v.	478000	(421000-546000)
Rato	f(2)	i.v.	359000	(286000-423000)
Cão	m e f	oral	> 650000	
Cão	m e f	i.v.	> 250000	

(1) masculino

(2) feminino

(3) 650000 UIS correspondem a cerca de 1 g do produto (UIS = unidades inibidoras de sacarase)



Com base nestes resultados a acarbose pode ser considerada como não-tóxica após doses orais únicas; mesmo na sequência de doses de 10g/kg não foi determinada uma DL50. Para além disso não foram observados quaisquer sintomas de intoxicação em qualquer uma das espécies em estudo nos limites de dosagem investigados.

A substância é também praticamente não-tóxica após administração i.v..

Toxicidade subcrónica

Foram realizados em ratos e cães estudos de tolerabilidade com a duração de 3 meses. Nos ratos, a acarbose foi investigada em doses orais de 50-450 mg/kg. Todos os parâmetros hematológicos e clínico - químicos permaneceram inalterados em comparação com um grupo de controlo que não recebeu acarbose. As investigações histopatológicas subsequentes não forneceram igualmente evidências de lesões com qualquer das dosagens usadas.

Foram também investigadas doses orais de 50-450 mg/kg em cães. Em comparação com um grupo de controlo ao qual não foi administrada acarbose, foram demonstradas alterações devidas à substância em ensaio no desenvolvimento do peso corporal dos animais, na atividade da alfa-amilase no soro e na concentração sanguínea de ureia. Em todos os grupos de dosagem, o desenvolvimento ponderal foi influenciado no sentido de que, quando se administrou uma quantidade constante de 350 g de ração/dia, os valores médios de grupo desceram nitidamente durante as 4 primeiras semanas de estudo. Quando a quantidade de ração aumentou para 500 g/dia na 5ª semana do estudo, os animais permaneceram no mesmo nível de peso. Estas alterações de peso induzidas pela acarbose em quantidades superiores à dose terapêutica deverão ser consideradas como uma expressão de uma maior atividade farmacodinâmica da substância devida a um desequilíbrio alimentar isocalórico (perda de hidratos de carbono); não representam um efeito tóxico real. Os ligeiros aumentos na concentração de ureia deverão ser igualmente considerados como um resultado indireto do tratamento, i.e. da situação metabólica catabólica que se desenvolveu em paralelo com a perda de peso. A reduzida atividade da alfa-amilase pode ser também interpretada como um efeito farmacodinâmico mais acentuado.

Toxicidade crónica

Foram realizados estudos crónicos em ratos, cães e cobaios, sendo a duração do tratamento de respetivamente 24 meses, 12 meses e 80 semanas. Para além da questão das lesões causadas por administração crónica, os estudos em ratos e cobaios visavam ainda esclarecer a possibilidade de efeitos carcinogénicos.

Carcinogenicidade

Dispõe-se de um determinado número de estudos sobre carcinogenicidade.

Ratos da raça Sprage-Dawley receberam doses até 4500 ppm de acarbose, em conjunto com a ração, durante 24-26 meses. A administração de acarbose na ração provocou um considerável estado de malnutrição nos animais. Nestas condições de estudo e quando comparados com os controlos observaram-se tumores dose-dependentes do parênquima renal (adenoma, carcinoma hipernefróide) enquanto que a incidência global de tumores diminuiu (em particular a taxa de tumores hormono-dependentes).

Para prevenir a malnutrição, em estudos subsequentes os animais receberam substituição de glucose. Numa dose de 4500 ppm de acarbose mais substituição de



glucose, o peso corporal foi 10% inferior ao observado no grupo de controle. Não se observou uma maior incidência de tumores renais.

Quando o estudo foi repetido, sem substituição de glucose, durante um período de 26 meses observou-se também um aumento nos tumores benignos das células de Leydig dos testículos.

Em todos os grupos que receberam substituição de glucose, os valores de glucose aumentaram (por vezes patologicamente) (diabetes alimentar devida a administração de grandes quantidades de glucose).

Quando a acarbose foi administrada por sonda gástrica, os pesos corporais mantiveram-se dentro do limite de controle, tendo este plano de estudo evitado uma maior atividade farmacodinâmica. A incidência de tumores foi normal.

Ratos de raça Wistar receberam 0-4500 ppm de Glucobay durante 30 meses em conjunto com a ração ou através de sonda gástrica. A administração de Glucobay em conjunto com a ração não induziu uma perda de peso acentuada. A partir de uma dose de 500 ppm de acarbose observou-se dilatação do cego. A incidência tumoral global diminuiu e não se observou evidência de uma maior incidência de tumores.

Os hamsters receberam 0-4000 ppm de acarbose na ração durante 80 semanas com ou sem substituição de glucose. Nos animais do grupo de dose mais elevada observaram-se maiores concentrações sanguíneas de glucose. Não se registou aumento na incidência de tumores.

Toxicidade reprodutiva

As investigações relativas aos efeitos teratogénicos foram realizadas em ratos e coelhos com doses orais de 0, 30, 120 e 480 mg/kg em ambas as espécies. Nos ratos o tratamento foi administrado entre o 6º e o 15º dia de gestação e nos coelhos do 6º ao 18º dia de gestação.

Nas doses investigadas, não se registaram evidências de efeitos teratogénicos devidos a acarbose em qualquer uma das espécies.

Numa dosagem até 540 mg/kg/dia a fertilidade de machos e fêmeas não foi afetada.

A administração de doses até 540 mg/kg/dia durante o desenvolvimento fetal e a lactação em ratos não influenciou o processo do parto nem as crias. Não existem dados referentes ao uso de Glucobay durante a gravidez e a lactação no ser humano.

Mutagenicidade

Os estudos de mutagenicidade efetuados não produziram evidências de qualquer efeito genotóxico da acarbose.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio



Amido de milho

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Glucobay 50 - embalagens de 20 e de 50 comprimidos

Glucobay 100 - embalagens de 50 comprimidos

Material de acondicionamento

Blister de PVC/PE/PVDC com revestimento de alumínio (PVC 0,25 mm, PE 0,025 mm, PVDC 90 g/m² e AL 0,02 mm) ou blister de PP/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Em condições de conservação a temperatura até 25° C e abaixo de 60% de humidade relativa é possível conservar os comprimidos retirados do blister por um período máximo de 2 semanas. As temperaturas superiores ou grau de humidade mais elevado, pode verificar-se descoloração nos comprimidos que não estão embalados no blister. Nestas circunstâncias, os comprimidos só deverão ser retirados do blister imediatamente antes da utilização.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.

Avenida Vitor Figueiredo n^o4 - 4^o piso

2790-255 Carnaxide

Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N^o de registo: 9775007 - 20 comprimidos, 50 mg, blister de PVC/PE/PVDC ou PP/ALU

N^o de registo: 9775015 - 50 comprimidos, 50 mg, blister de PVC/PE/PVDC ou PP/ALU

N^o de registo: 9775023 - 50 comprimidos, 100 mg, blister de PVC/PE/PVDC ou PP/ALU



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

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 1991

Data da última renovação: 27 de setembro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2022