

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIAMICRON LM 60 mg comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido de libertação modificada contém 60 mg de gliclazida.

Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver seção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Comprimido branco, oblongo, 15 mm de comprimento e 7 mm de largura, com uma ranhura e gravado, com "DIA 60" em ambas as faces.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes não insulino dependente (tipo 2) no adulto, quando o regime alimentar, o exercício físico e a redução de peso não são, por si sós, suficientes para controlar a glicemia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose diária de DIAMICRON LM 60 mg pode variar de uma metade a 2 comprimidos por dia, ou seja, de 30 a 120 mg numa só toma oral, ao pequeno-almoço.

É recomendável engolir a dose sem esmagar ou mastigar.

Em caso de esquecimento de uma dose, a dose do dia seguinte não deve ser aumentada.

Tal como para qualquer agente hipoglicémico, a dose deve ser ajustada em função da resposta metabólica individual do doente (glicemia, HbA1c).

Dose inicial:

A dose inicial recomendada é de 30 mg por dia (metade do comprimido de DIAMICRON LM 60 mg). Se a glicemia for efetivamente controlada, esta posologia pode ser adotada como tratamento de manutenção.

Se o controlo glicémico não for satisfatório, a dose pode ser aumentada para 60, 90 ou 120 mg por dia, em etapas sucessivas. O intervalo entre cada incremento de dose deve ser de, pelo menos, 1 mês, exceto nos doentes nos quais a glicemia não tenha sido reduzida após duas semanas de tratamento. Nestes casos, a dose pode ser aumentada no fim da segunda semana de tratamento.

A dose máxima recomendada é de 120 mg por dia.

Um comprimido de libertação modificada de DIAMICRON LM 60 mg é equivalente a dois comprimidos de libertação modificada de DIAMICRON LM 30 mg. A divisibilidade dos comprimidos de libertação modificada de DIAMICRON LM 60 mg permite adaptar a dosagem.

Substituição de outro antidiabético oral por DIAMICRON LM 60 mg:

DIAMICRON LM 60 mg pode substituir outro antidiabético oral.

Na passagem para DIAMICRON LM 60 mg, a dosagem e a semivida do antidiabético anterior devem ser tomadas em consideração.

Geralmente não é necessário período de transição. Deve-se começar com uma dose inicial de 30 mg ajustando-se como acima referido, em função da resposta da glicemia de cada doente.

Em caso de substituição de uma sulfonilureia hipoglicemiante de semivida prolongada, poderá revelar-se necessária uma interrupção terapêutica de alguns dias, a fim de evitar um efeito aditivo dos dois medicamentos, o qual poderá desencadear uma hipoglicemia.

Nesta substituição, recomenda-se o mesmo procedimento utilizado para a instauração de um tratamento com DIAMICRON LM 60 mg, ou seja, começar pela posologia de 30 mg/dia e, depois, aumentar gradualmente a dose, em função da resposta metabólica.

Tratamento associado a outros antidiabéticos:

DIAMICRON LM 60 mg pode ser associado a biguanidas, a inibidores da alfa-glucosidase ou a insulina.

Em doentes não adequadamente controlados com DIAMICRON LM 60 mg, pode ser iniciada terapêutica concomitante com insulina, sob rigorosa vigilância médica.

População especial

Idosos

DIAMICRON LM 60 mg deverá ser prescrito segundo o mesmo esquema posológico recomendado para os indivíduos com menos de 65 anos.

Doentes com compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada pode ser utilizado o mesmo esquema posológico dos doentes com função renal normal, com cuidadosa monitorização. Estes dados foram confirmados em ensaios clínicos.

Doentes em risco de hipoglicemia:

- Estados de desnutrição ou de má nutrição,
- Endocrinopatias graves ou mal compensadas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiência adrenocorticotrófica),
- Suspensão de uma corticoterapia prolongada e/ou em dose elevada,
- Patologia vascular grave (coronariopatia grave, insuficiência carotídea grave, doença vascular difusa);

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dose mínima de 30 mg/dia.

População pediátrica

A segurança e eficácia de DIAMICRON LM 60 mg em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

4.3 Contraindicações

Este medicamento está contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade à gliclazida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, a outras sulfonilureias, a sulfamidas,
- Diabetes de tipo 1,
- Pré-coma e coma diabético, cetoacidose diabética,
- Insuficiência renal ou hepática grave: nestas situações recomenda-se a utilização de insulina,
- Tratamento com miconazol (ver secção 4.5),
- Aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipoglicemia:

Este tratamento só deve ser prescrito no caso de o doente ter condições de se alimentar regularmente (incluindo o pequeno-almoço). É importante ingerir regularmente hidratos de carbono devido ao risco aumentado de hipoglicemia, se as refeições forem tomadas tardiamente, se a quantidade de alimentos ingerida for inadequada ou com poucos hidratos de carbono. A hipoglicemia é mais suscetível de ocorrer durante dietas hipocalóricas, após um esforço prolongado ou extenuante, consumo de álcool ou perante a administração de uma associação de agentes hipoglicemiantes.

Hipoglicemia pode ocorrer após a administração de sulfonilureias (ver secção 4.8). Em alguns casos, as hipoglicemias podem ser graves e prolongadas. Poderá ser necessária a hospitalização e a administração de glucose durante vários dias.

Uma seleção cuidadosa dos doentes e da dose utilizada, bem como uma informação adequada ao doente, são necessárias para reduzir o risco de episódios hipoglicémicos.

Fatores que aumentam o risco de hipoglicemia:

- Recusa ou (especialmente no caso dos idosos) incapacidade do doente em cooperar;
- Má nutrição, horário irregular das refeições, omissão de refeições, período de jejum ou modificação do regime alimentar;
- Desequilíbrio entre o exercício físico e a ingestão de hidratos de carbono;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência hepática grave;
- Sobredosagem com DIAMICRON LM 60 mg;
- Certas perturbações endócrinas: insuficiência tiroideia, hipopituitarismo e insuficiência adrenal;
- Administração concomitante de certos medicamentos (ver secção 4.5).

Insuficiência renal e hepática: a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica da gliclazida podem estar modificadas em doentes com insuficiência hepática ou renal grave. Episódios de hipoglicemia nestes doentes podem ser prolongados pelo que deve ser iniciado um controlo adequado.

Informação ao doente:

Os riscos de hipoglicemia, bem como os seus sintomas (ver secção 4.8), o seu tratamento e as condições que predisõem ao seu desenvolvimento devem ser explicados ao doente e à sua família.

O doente deve ser informado sobre a importância de seguir os conselhos dietéticos, fazer exercício físico regular e vigiar regularmente o controlo glicémico.

Controlo glicémico inadequado:

O controlo glicémico de um doente sob tratamento antidiabético pode ser afetado por: Preparações com erva de S. João (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5), febre, traumatismos, infeções ou intervenções cirúrgicas. Em alguns casos pode ser necessário administrar insulina.

A eficácia hipoglicemiante de qualquer antidiabético oral, incluindo a gliclazida, acaba por se atenuar ao longo do tempo em muitos doentes: isto pode ser devido a um agravamento da diabetes ou a uma diminuição da resposta ao medicamento. Este fenómeno designa-se por falência secundária, que é distinto da falência primária,

quando uma substância ativa é ineficaz como tratamento de primeira linha. Antes de se classificar um doente como falência secundária, deve ser considerado um adequado ajuste da dose e adesão ao programa dietético.

Disglicemia:

Têm sido reportadas alterações na glicemia, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, em doentes diabéticos a receber tratamento concomitante com fluoroquinolonas, especialmente em doentes idosos. Assim, é recomendada uma monitorização cuidadosa da glicemia em todos os doentes tratados concomitante com DIAMICRON LM 60 mg e uma fluoroquinolona.

Análises laboratoriais:

A determinação da taxa de hemoglobina glicada (ou da glucose plasmática em jejum) é recomendada para avaliar o controlo glicémico. Também pode ser útil a automonitorização da glicemia.

O tratamento de doentes com deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) com sulfonilureias pode provocar anemia hemolítica. Dado que a gliclazida pertence à classe das sulfonilureias a sua administração em doentes com deficiência em G6PD deverá ser realizada com precaução, devendo ser considerada a administração de outro antidiabético que não seja uma sulfonilureia.

Doentes com porfíria:

Foram descritos casos de porfíria aguda com algumas das outras sulfonilureias em doentes portadores de porfíria.

Excipientes:

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar DIAMICRON LM 60 mg.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os seguintes medicamentos são suscetíveis de aumentar o risco de hipoglicemia

Associação contraindicada

- Miconazol (via sistémica, gel bucal): aumento do efeito hipoglicemiante com possível aparecimento de sintomas hipoglicémicos ou mesmo coma.

Associações desaconselhadas

- Fenilbutazona (via sistémica): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfonilureias (deslocação das suas ligações às proteínas plasmáticas e/ou diminuição da sua eliminação).

É preferível utilizar um anti-inflamatório diferente ou então prevenir o doente e reforçar a importância da autovigilância. Sempre que necessário, ajustar a dose durante e após o tratamento com o anti-inflamatório.

- Álcool: aumenta a reação hipoglicémica (através da inibição das reações de compensação) que pode levar à ocorrência de coma hipoglicémico. O álcool ou os medicamentos contendo álcool devem ser evitados.

Associações que requerem precauções de utilização

Potencialização do efeito hipoglicemiante podendo nalguns casos ocorrer hipoglicemia se forem administradas uma das seguintes substâncias: outros antidiabéticos (insulina, acarbose, metformina, tiazolidinedionas, inibidores do dipeptidil peptidase-4, agonistas do recetor GLP-1), beta-bloqueantes, fluconazol, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas dos recetores H₂, IMAOs, sulfonamidas, claritromicina e anti-inflamatórios não esteroides.

Os seguintes medicamentos podem provocar um aumento da glicemia

Associação não aconselhada

- Danazol: efeito diabetogénico do danazol.

Se a utilização desta substância ativa não puder ser evitado, prevenir o doente e reforçar a importância da monitorização sanguínea e urinária da glucose. Poderá ser necessário ajustar a dose do antidiabético durante e após o tratamento com danazol.

Associações que requerem precauções durante a utilização

- Clorpromazina (neuroléptico): em doses elevadas (> 100 mg por dia de clorpromazina) aumenta os níveis da glicemia (reduz a libertação de insulina).

Prevenir o doente e reforçar a importância do controlo glicémico. Poderá ser necessário ajustar a dose da substância ativa antidiabética durante e após o tratamento com o neuroléptico.

- Glucocorticoides (vias sistémica e local: intra-articular, cutânea e preparações retais) e tetracosactido: aumento dos níveis da glicemia com possível cetose (redução da tolerância aos carboidratos devido aos glucocorticoides).

Prevenir o doente e reforçar a importância do controlo glicémico, sobretudo no início do tratamento. Poderá ser necessário ajustar a dose da substância ativa antidiabética durante e após o tratamento com glucocorticoides.

- Ritodrina, salbutamol, terbutalina: (via I.V.)

Aumento dos níveis da glicemia devido aos efeitos dos agonistas beta-2.

Reforçar a importância do controlo glicémico. Se necessário, substituir por insulina.

- Preparações com a erva de S. João (*hypericum perforatum*):

A disponibilidade da gliclazida é diminuída com a erva de S. João (*Hypericum perforatum*). Realçar a importância de monitorizar os níveis de glicose no sangue.

Os seguintes medicamentos podem provocar disglucemia

Associações que requerem precauções durante a utilização

- Fluoroquinolonas: Em caso de utilização concomitante de DIAMICRON LM 60 mg e uma fluoroquinolona, o doente deve ser avisado sobre o risco de disglucemia e a importância da monitorização da glicemia deve ser realçada.

Associações a ter em consideração

- Terapia anticoagulante (varfarina...):

As sulfonilureias podem potencializar a anticoagulação durante o tratamento concomitante. Poderá ser necessário ajustar o anticoagulante.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização da gliclazida em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente, embora existam alguns dados com outras sulfonilureias.

Em estudos no animal, a gliclazida não é teratogénica (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de DIAMICRON LM 60 mg durante a gravidez.

O controlo da diabetes deve ser obtido antes da concepção, a fim de reduzir o risco de anomalias congénitas associadas a diabetes não controlada.

A insulina é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da diabetes durante a gravidez, não sendo aconselháveis os hipoglicemiantes orais. Recomenda-se a substituição da terapia hipoglicémica oral pela insulina antes de uma tentativa para engravidar ou o mais cedo possível, logo após a gravidez ser descoberta.

Amamentação

Desconhece-se se a gliclazida ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Dado o risco de hipoglicemia neonatal, o medicamento está contraindicado nas mulheres que amamentam. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Fertilidade

Não foram observados quaisquer efeitos sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos macho e fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de DIAMICRON LM 60 mg sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, os doentes deverão ser informados acerca dos sintomas da hipoglicemia e devem ser prudentes se conduzirem ou utilizarem máquinas, especialmente no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Com base na experiência com gliclazida, têm sido notificados os seguintes efeitos indesejáveis:

A reação adversa mais frequente com a gliclazida é a hipoglicemia.

Como com outras sulfonilureias, o tratamento com DIAMICRON LM 60 mg pode provocar hipoglicemia, se o horário das refeições for irregular e, em particular, se as refeições forem omitidas. Os sintomas possíveis de uma hipoglicemia são: cefaleias, fome intensa, náuseas, vômitos, abatimento, perturbações do sono, agitação, agressividade, fraca concentração, diminuição da vigilância e das reações, depressão, confusão, perturbações visuais e da fala, afasia, tremores, parestias, perturbações sensoriais, vertigens, sensação de falta de força, perda de autocontrole, delírio, convulsões, respiração superficial, bradicardia, sonolência e perda de consciência, podendo resultar em coma e morte.

Além disso, podem ainda ser observados sinais de contrarregulação adrenérgicos: sudorese, pele viscosa, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina de peito e arritmia cardíaca.

Habitualmente, os sintomas desaparecem após a absorção de hidratos de carbono (açúcar). No entanto, os edulcorantes artificiais não têm qualquer efeito. A experiência com outras sulfonilureias demonstra que, apesar de as medidas se revelarem inicialmente eficazes, a hipoglicemia pode recidivar.

Em caso de hipoglicemia grave ou prolongada, mesmo se temporariamente controlada pela ingestão de açúcar, é necessário tratamento médico imediato, ou mesmo a hospitalização.

Outros efeitos indesejáveis:

Perturbações gastrointestinais, incluindo dor abdominal, náusea, vômitos, dispepsia, diarreia e obstipação foram já descritos: se estes sintomas ocorrerem, poderão ser evitados ou minimizados se a gliclazida for tomada durante o pequeno-almoço.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram mais raramente descritos:

- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, eritema, erupção cutânea maculo-papulosa, afeções bolhosas (tais como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e doenças bolhosas autoimunes) e excepcionalmente, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).

- Doenças do sangue e do sistema linfático: alterações hematológicas são raras. Estas podem incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. São em geral reversíveis com a suspensão do tratamento.

- Afeções hepatobiliares: elevação dos níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite (casos isolados). Interromper o tratamento em caso de aparecimento de icterícia colestática. Regra geral, estes sintomas desaparecem após a interrupção do tratamento.

- Afeções oculares:

Podem aparecer distúrbios visuais transitórios, especialmente no início do tratamento, devido às alterações dos níveis da glicemia.

- Efeitos de classe:

Tal como para outras sulfonilureias, têm sido observados os seguintes efeitos indesejáveis: casos de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculite alérgica, hiponatremia, aumento dos níveis das enzimas hepáticas e até mesmo compromisso da função hepática (p.e. com colestase e icterícia) e hepatite, os quais regridem após suspensão da sulfonilureia ou podendo provocar falência hepática com potencial risco de vida, em casos isolados.

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 através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem com sulfonilureias pode provocar hipoglicemia.

Os sintomas moderados de hipoglicemia, sem qualquer perda de consciência nem sinais neurológicos, têm de ser corrigidos com ingestão de hidratos de carbono, ajuste posológico e/ou modificação na dieta. Uma vigilância apertada deverá ser mantida até que o médico tenha a certeza que o doente se encontra fora de perigo.

Reações hipoglicémicas graves, com coma, convulsões ou outros problemas neurológicos, são possíveis e têm que ser tratadas como uma emergência médica, requerendo a hospitalização imediata.

Se existir suspeita ou for diagnosticado coma hipoglicémico, o doente deve receber uma injeção endovenosa rápida de 50 ml de uma solução glicosada concentrada (20 a 30%). Esta deve ser seguida de uma perfusão contínua de solução glicosada mais diluída (10%) à velocidade necessária para manter a glicemia acima de 1g/L. Os doentes devem ser rigorosamente vigiados e, consoante o estado do doente após este período, o médico irá decidir se é necessário continuar a vigilância.

Dada a forte ligação da gliclazida às proteínas, a diálise não terá qualquer benefício para o doente.

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. Sulfonilureias, código ATC: A10BB09

Mecanismo de ação

A gliclazida é uma sulfonilureia, uma substância ativa antidiabética oral hipoglicemiante, que possui um heterociclo azotado de ligação endocíclica que a distingue dos outros medicamentos desta classe.

A gliclazida reduz a glicemia, estimulando a secreção de insulina pelas células β dos ilhéus de Langerhans. O aumento pós-prandial na secreção de insulina e de péptido-C continua a observar-se após 2 anos de tratamento.

Para além das suas propriedades metabólicas, a gliclazida possui ainda propriedades hemovasculares.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos sobre a libertação de insulina

No diabético de tipo 2, a gliclazida restabelece o primeiro pico da secreção de insulina em resposta à glucose e aumenta a segunda fase da secreção de insulina. Observa-se um aumento significativo na resposta da insulina como resposta à estimulação produzida por uma refeição ou glucose.

Propriedades hemovasculares

A gliclazida reduz o processo de microtrombose através de dois mecanismos que podem estar implicados nas complicações da diabetes:

- uma inibição parcial da agregação e da adesão plaquetária, com diminuição dos marcadores de ativação plaquetária (beta tromboglobulina, tromboxano B2),
- uma ação sobre a atividade fibrinolítica do endotélio vascular, com aumento da atividade tPA.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração, as concentrações plasmáticas aumentam progressivamente durante as primeiras 6 horas, mantendo-se num valor estável (plateau) entre a 6ª e a 12ª hora.

A variabilidade intraindividual é pequena.

A gliclazida é completamente absorvida. A ingestão de alimentos não modifica a velocidade nem a taxa de absorção.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 95%. O volume de distribuição é cerca de 30 litros.

A toma única diária de DIAMICRON LM 60 mg permite manter uma concentração plasmática da gliclazida efetiva durante 24 horas.

Biotransformação

A gliclazida é essencialmente metabolizada no fígado e excretada na urina: menos de 1% da forma inalterada é detetada na urina. Não se deteta qualquer metabolito ativo no plasma.

Eliminação

A semivida de eliminação da gliclazida varia entre 12 e 20 horas.

Linearidade/não linearidade

A relação entre a dose administrada até aos 120 mg e a área sob curva das concentrações em função do tempo é linear.

Populações especiais

Idosos

Não foram observadas modificações clinicamente significativas dos parâmetros farmacocinéticos nos doentes idosos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade, não revelaram riscos especiais para o ser humano. Não foram feitos estudos a longo prazo de cancerogenicidade. Não foram demonstradas alterações teratogénicas nos estudos animais, mas foram observados fetos com baixo peso em animais que receberam doses 25 vezes superiores às doses máximas recomendadas na espécie humana. Em estudos animais, a fertilidade e o desempenho reprodutivo não foram afetados pela toma de gliclazida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Lactose mono-hidratada
Maltodextrina,
Hipromelose,
Estearato de magnésio,
Sílica coloidal anidra.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters transparentes de PVC/Alu, acondicionados em caixas de cartão.

Embalagens:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 100 (embalagem de unidoses), 112, 120, 180 e 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex,
França.

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5250261 – 10 comprimidos

N.º de registo: 5250279 – 30 comprimidos

N.º de registo: 5250303 – 60 comprimidos

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

Data da primeira autorização: 26 de novembro de 2009.

Data da última renovação:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO