

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xifaxan 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa:

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de rifaximina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido circular, biconvexo e de cor rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Xifaxan está indicado:

- Tratamento da diarreia infecciosa aguda causada por microrganismos sensíveis à rifaximina.

A rifaximina não está indicada em situações de diarreia infecciosa aguda que cursem com sintomas ou sinais sugestivos de gravidade e/ou envolvimento sistémico, tais como febre e evidência de leucócitos ou sangue nas fezes (ver secção 4.4).

- Tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associado a terapêutica com fibras alimentares.

A rifaximina está indicada em adultos e crianças com idade superior a 12 anos.

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento da diarreia infecciosa aguda Adultos e crianças com idade superior a 12 anos. 600 mg (1 comprimido três vezes ao dia) ou 800 mg (2 comprimidos duas vezes ao dia).

Duração do tratamento da diarreia infecciosa:

Caso não exista indicação médica em contrário, o tratamento não deve exceder os 3 dias.

Caso os sintomas persistam ao fim de 3 dias, deverá ser consultado o médico assistente.

Tratamento sintomático da doença diverticular não complicada do cólon quando associado a terapêutica com fibras alimentares

800 mg (2 comprimidos duas vezes ao dia) durante 7 dias/mês em ciclos de longa duração.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico, pois não se verificou diferenças entre idosos e doentes jovens nos dados de segurança e eficácia.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste posológico em doente com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

Embora não se preveja a necessidade de ajuste posológico, deverá ser tida precaução em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2).

População Pediátrica

A segurança e a eficácia da rifaximina ainda não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 12 anos de idade.

Os dados disponíveis encontram-se indicados na secção 5.1., mas não é possível fazer uma recomendação para a posologia.

Modo de administração

Oral, tomar com um copo de água.

A rifaximina pode ser administrada com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados da rifamicina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reações de hipersensibilidade incluíram casos de dermatite exfoliativa, edema angioneurótico e reações anafilatóides (ver secção 4.8).

Casos de obstrução intestinal. Lesões ulcerosas graves do intestino.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dados clínicos demonstraram que a rifaximina não é efetiva no tratamento de infeções intestinais devido a agentes patogénicos invasivos como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. e *Shigella* spp., que tipicamente causam diarreia, febre, fezes com sangue e aumento da frequência de defecação.

Considerando que a absorção da rifaximina é reduzida (menos de 1%), não é recomendado o uso de rifaximina no tratamento de diarreia com febre e/ou fezes com

sangue, quando se suspeita de uma infeção causada por agentes enteropatogénicos invasivos.

A rifaximina deve ser descontinuada se os sintomas de diarreia se agravarem ou persistirem por mais de 48 horas e uma terapêutica antibiótica alternativa deve ser considerada.

Foram reportados casos de diarreia associada a *Clostridium difficile* (DACD) com a utilização da maioria dos agentes antibacterianos, incluindo a rifaximina. Não pode ser excluída a associação potencial do uso da rifaximina com DACD e colite pseudomembranosa (CP).

Deverá haver um cuidado adicional quando se administra concomitantemente rifaximina e um inibidor da glicoproteína-P, com é o caso da ciclosporina (ver secção 4.5).

Os doentes devem ser informados que, apesar da pequena quantidade de rifaximina que pode ser absorvida, pode levar à coloração avermelhada da urina. Isto é devido à substância ativa que, tal como os outros antimicrobianos da mesma família (rifamicinas), têm uma cor vermelho-alaranjada.

Devido aos efeitos na microflora intestinal, a efetividade dos contraceptivos estrogénicos orais poderá diminuir após a administração de rifaximina. Contudo, tais interações não têm sido reportadas com frequência. Recomendam-se medidas adicionais de contraceção, especialmente se o conteúdo em estrogénio é inferior a 50 µg (ver secção 4.5).

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula mole, ou seja, praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existe experiência sobre a administração de rifaximina em doentes a tomar outras rifamicinas para o tratamento de uma infeção sistémica.

Dados *in vitro* demonstraram que a rifaximina não inibe os isoenzimas do citocromo P450 (CYPs1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 e 3A4). Em estudos de indução *in vitro*, a rifaximina não induziu o CYP1A2 e CYP2B6, mas foi um indutor fraco do isoenzima CYP3A4.

Em indivíduos saudáveis os estudos de interação fármaco-fármaco demonstraram que a rifaximina não altera de forma significativa a farmacocinética dos substratos do isoenzima CYP3A4, contudo em doentes hepáticos não se pode excluir que a rifaximina pode diminuir a exposição de substratos do isoenzima CYP3A4 administrados concomitantemente (ex. varfarina, antiepilépticos, antiarrítmicos), devido a uma maior exposição sistémica quando comparado com indivíduos saudáveis.

Um estudo *in vitro* sugere que a rifaximina é um substrato moderado da glicoproteína-P é metabolizada pelo isoenzima CYP3A4. Desconhece-se se fármacos que inibem o

CYP3A4 administrados concomitantemente possam aumentar a exposição sistêmica à rifaximina.

Em indivíduos saudáveis a co-administração de uma dose única de ciclosporina (600 mg), um potente inibidor da glicoproteína-P, com uma dose única de rifaximina (550 mg) resultou num aumento de 83 a 124 vezes da C_{max} e AUC_∞ média da rifaximina. O significado clínico deste aumento é desconhecido.

O potencial de ocorrência de interações fármaco-fármaco a nível dos sistemas de transporte foi avaliado em estudos in vitro que sugerem que a interação clínica entre a rifaximina e outras substâncias que sofrem efluxo via P-gp e outras proteínas transportadoras é improvável (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP e BSEP).

Os doentes deverão tomar rifaximina pelo menos 2 horas após a administração de carvão.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Em estudos animais verificaram-se efeitos transitórios a nível da ossificação e alterações no esqueleto do feto (ver secção 5.3). A relevância clínica destas alterações é desconhecida nos humanos.

Como precaução, a utilização de rifaximina durante a gravidez não é recomendada.

Amamentação

É desconhecido se a rifaximina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. O risco para o lactente não pode ser excluído. Deverá ser considerada a decisão sobre a descontinuação da amamentação ou do tratamento, considerando o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na fertilidade feminina e masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Em ensaios clínicos foram reportados casos de tonturas e sonolência, mas a rifaximina tem uma influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ensaio clínicos:

Durante os ensaios clínicos aleatorizados e com dupla ocultação ou em estudos farmacológicos, os efeitos da rifaximina foram comparados com placebo ou outros antibióticos, pelo que informação quantitativa de segurança está disponível.

Nota: a maioria das reações adversas listadas (em particular as doenças gastrointestinais) podem ser atribuídas à doença a ser tratada que foram reportadas com a mesma frequência do que nos doentes tratados com placebo durante ensaios clínicos.

Experiência pós-comercialização

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante a comercialização do medicamento. A frequência das reações é desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis abaixo indicados são classificados por classes de sistemas de órgãos e frequência, de acordo com a seguinte convenção:

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: $< 1/10.000$; Desconhecidos: $\leq 1/10.000$ (não podem ser estimados a partir da informação disponível).

Classe de Sistema de Órgãos MedRA	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Desconhecida</i>
Infeções e infestações		Candidíase, Herpes simplex, Nasofaringite, Faringite, Infeções do trato respiratório superior	Infeções por Clostridium spp.
Doenças do sangue e do sistema linfático		Linfocitose Monocitose Neutropenia	Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite, Desidratação	
Perturbações do foro psiquiátrico		Sonhos anómalos, Humor depressivo, Insónia, Nervosismo	
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, Cefaleias	Hipoestesia, Enxaqueca, Dor nos seios perinasais Sonolência	
Afeções oculares		Diplopia	
Afeções do ouvido e do labirinto		Otalgia, Vertigem	
Cardiopatias		Palpitações	
Vasculopatias		Aumento da pressão arterial; Afrontamento	
Doenças respiratórias,		Tosse, Garganta seca,	

torácicas e do mediastino		Dispneia, Congestão nasal, Odinofagia, Rinorreia	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, Obstipação, Urgência fecal, Diarreia, Flatulência, Inchaço e distensão; abdominal, Náuseas, Vômitos, Tenesmo rectal.	Dor abdominal superior, Ascite, Lábios secos, Dispepsia, Alterações na motilidade gastrointestinal, Fezes duras, Hematoquezia, Fezes com muco, Disgeusia,	
Afeções hepatobiliares		Aumento da aspartato aminotransferase,	Anomalias nos testes da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Rash, Erupção e exantema cutâneo, Fotossensibilidade, Queimadura solar(1)	Angioedemas, Dermatite, Dermatite exfoliativa, Eczema, Eritema, Prurido, Púrpura, Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia, Espasmos musculares, Fraqueza muscular, Mialgia, Cervicalgia	
Doenças renais e urinárias		Hematúria, Glicosúria, Polaquiúria, Poliúria, Proteinúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Polimenorreia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Astenia, Calafrios, Suores frios, Hiperidrose (semelhante a um estado gripal), Edema periférico, Dor e desconforto	

Exames complementares de diagnóstico			Anomalias no INR (Internacional Normalised Ratio)
--------------------------------------	--	--	---

(1) Reportado pelo investigador “queimadura solar” e não deve ser considerado como fotossensibilidade.

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:

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

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamento

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

Em ensaios clínicos com doentes com diarreia infecciosa aguda doses até 1800 mg/dia foram toleradas sem efeitos adversos graves.

Não foram registados casos de sobredosagem com rifaximina nas dosagens superiores a 2400 mg/dia durante 7 dias.

No caso de sobredosagem, recomenda-se que seja efetuado tratamento sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

O medicamento Xifaxan contém rifaximina [4-desoxi-4'metil-pirido (1', 2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifaximina SV], na forma polimórfica alfa.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.11 - Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos.

Outros antibacterianos, código ATC: A07AA11

Mecanismo de ação:

A rifaximina é um fármaco antibacteriano da classe da rifamicina que se liga de forma irreversível à subunidade beta da enzima bacteriana ARN-polimerase ADN-dependente e consequentemente inibe a síntese do ARN bacteriano.

A rifaximina tem um largo espectro antimicrobiano contra a maioria das estirpes bacterianas, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, responsáveis por infeções intestinais.

A forma polimórfica alfa (α) da rifaximina caracteriza-se por ter uma absorção praticamente nula no trato gastrointestinal, portanto é um agente com atividade local e não é clinicamente eficaz contra patógenos invasivos, embora estes sejam suscetíveis in vitro.

Mecanismo(s) de resistência:

O mecanismo de resistência da rifaximina deve-se principalmente a uma alteração cromossómica monofásica e reversível no gene *rpoB* que codifica a ARN polimerase. A incidência de subpopulações resistentes entre as bactérias isoladas em doentes com diarreia infecciosa aguda é muito baixa. Ensaio clínico que investigaram alterações na suscetibilidade da flora intestinal em doentes com diarreia infecciosa aguda não detetaram o aparecimento de microrganismos Gram-positivos (ex.: enterococos) e Gram-negativos (*E. coli*) durante o tratamento de três dias com rifaximina.

O desenvolvimento de resistências foi estudado com administração repetida de doses elevadas de rifaximina em voluntários saudáveis e em doentes com Doença Inflamatória do Intestino. Desenvolveram-se resistências à rifaximina, mas as estirpes foram instáveis e não colonizaram o trato gastrointestinal nem substituíram as estirpes sensíveis à rifaximina. Quando o tratamento foi interrompido as estirpes resistentes desapareceram rapidamente.

Os dados experimentais e os ensaios clínicos sugerem que o tratamento da diarreia infecciosa aguda com rifaximina em doentes com *Mycobacterium tuberculosis* ou *Neisseria meningitidis* não promove a seleção de estirpes resistentes à rifamicina.

Valores de concentrações críticas

São inexistentes valores de concentrações críticas definidas pelo EUCAST (Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana).

A prevalência de resistência adquirida pode variar, geograficamente e no tempo, para espécies selecionadas e é desejável a existência de informação local sobre resistências, particularmente aquando do tratamento de infeções graves. De acordo com a necessidade, deve procurar-se aconselhamento especializado, quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infeções, seja questionável.

Suscetibilidade

A rifaximina é um antibacteriano não-absorvível. Os ensaios de suscetibilidade in vitro não podem ser utilizados com confiança para estabelecer a resistência bacteriana à rifaximina. Atualmente não existem dados suficientes para definir o valor de concentração crítica nos testes de suscetibilidade.

Ensaio clínico em doentes com diarreia infecciosa aguda demonstraram a efetividade clínica da rifaximina contra a *E. coli* enterotóxica (ETEC) e *E. coli* enteroagregativa

(EAEC). Estas bactérias são responsáveis pelo desenvolvimento de diarreia infecciosa aguda em indivíduos que viajam para países mediterrâneos ou tropicais e sub-regiões tropicais.

A rifaximina foi testada, in vitro, em patogênicos que causam diarreia infecciosa aguda em quatro diferentes áreas do mundo. Os patogênicos são: *E. coli* enterotóxica, *E. coli* enteroagregativa, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., vibriões da cólera não-V, *Plesiomonas* Spp., *Aeromonas* spp., *Campylobacter* spp. Para os isolados bacterianos a Concentração Mínima Inibitória 90 (CMI90), foi de 32 microgramas/ml, que pode ser facilmente atingida no lúmen intestinal devido às elevadas concentrações de rifaximina nas fezes. Devido à absorção gastrointestinal ser muito reduzida a rifaximina não é clinicamente eficaz contra patogênicos invasivos, embora essas bactérias sejam sensíveis à rifaximina in vitro.

Microrganismos sensíveis Aeróbios Gram-positivo <i>Enterococcus</i> spp., incluindo <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., Aeróbios Gram-negativo <i>Campylobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , incluindo estirpes enteropatogênicas, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia</i> spp. Microrganismos anaeróbios <i>Bacteroides</i> spp., incluindo <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium</i> spp, incluindo <i>Clostridium difficile</i> e <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp, <i>Plesiomonas shigelloides</i> .
Microrganismos em que a resistência adquirida pode ser um problema Desconhecidos
Microrganismos com resistência inerente Desconhecidos

Eficácia clínica

Ensaio clínico em doentes com diarreia infecciosa aguda demonstraram a efetividade clínica da rifaximina contra a *E. coli* enterotóxica (ETEC) e *E. coli* enteroagregativa

(EAEC). Estas bactérias são responsáveis pelo desenvolvimento de diarreia infecciosa aguda em indivíduos que viajam para países mediterrâneos ou tropicais e sub-regiões tropicais.

População pediátrica:

A eficácia, posologia e a segurança da rifaximina em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos de idade não foi estabelecida.

Na revisão da literatura foram identificados 9 estudos de eficácia na população pediátrica que incluíam 371 crianças, 233 das quais receberam rifaximina. A maioria das crianças incluídas tinha idade superior a 2 anos. A característica presente em todos os estudos foi a diarreia de origem bacteriana (confirmada antes, durante e após o tratamento).

Os resultados (dos estudos per si e da meta-análise) demonstram que existe uma tendência positiva na demonstração da eficácia da rifaximina numa condição clínica [(diarreia aguda (principalmente em situações de recorrência ou recaída) causada, ou supostamente causada, por bactérias não-invasivas sensíveis à rifaximina como *E. coli*)] Nestes estudos limitados com poucos doentes a dosagem mais utilizadas nas crianças dos 2-12 anos de idade foi entre 20-30 mg/Kg/dia em 2 a 4 administrações. (ver secção 4.2)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de rifaximina após administração oral na forma polimórfica α é praticamente nula (menos de 1%), de acordo com os estudos farmacocinéticos em ratos, cães e no Homem.

Estudos de farmacocinética comparativos, realizados em cães, demonstraram que as formas polimórficas γ e δ da rifaximina são absorvidas numa extensão consideravelmente superior à forma polimórfica α . A biodisponibilidade oral da forma polimórfica α foi superior ou pouco inferior à verificada para as formas polimórficas β e ϵ , respetivamente. Os níveis plasmáticos após administração reiterada de doses terapêuticas são reduzidos (em todos os casos foi inferior a 10 ng/ml), tanto em indivíduos voluntários adultos como em doentes com alterações da mucosa intestinal devido à Doença Inflamatória do Intestino.

Observou-se um aumento da absorção da rifaximina nos 30 minutos após a ingestão de um pequeno-almoço rico em gorduras, mas sem relevância clínica.

Distribuição

A rifaximina liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas. In vitro, após a administração de rifaximina o rácio médio de ligação foi de 67,5% em indivíduos saudáveis e 62% em doentes com insuficiência hepática.

Biotransformação

A análise de extratos fecais demonstrou que a rifaximina encontra-se na forma livre, o que implica que não é degradada ou metabolizada durante a sua passagem pelo trato gastrointestinal.

Num estudo em que foi usado rifaximina marcada com um radioisótopo, 0,025% da dose administrada de rifaximina é recuperada na urina, enquanto que < 0,01% da dose é

recuperada na forma de 25-desacetilrifaximina, o único metabolito de rifaximina identificado em humanos.

Eliminação

A rifaximina é praticamente excretada na totalidade nas fezes (96,9 % da dose administrada), tal como foi demonstrado num estudo que foi usado o fármaco marcado com radioisótopo.

A rifaximina recuperada na urina não excede 0,4% da dose administrada.

Linearidade/não-linearidade

A taxa e a extensão da exposição sistémica da rifaximina em humanos parecem caracterizar-se por uma cinética não-linear (dose-dependente) que é consistente com a possibilidade da taxa de absorção da rifaximina ser limitada.

Populações especiais:

Insuficiência hepática

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a utilização de rifaximina em doentes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Dados clínicos em doentes com insuficiência hepática demonstraram que a exposição sistémica é superior à observada em indivíduos saudáveis.

Geriatrics

A farmacocinética da rifaximina em doentes com idade ≥ 65 anos, não foi estudada.

Pediatrics

A farmacocinética da rifaximina não foi estudada em doentes pediátricos de qualquer idade.

Gender

O efeito do género na farmacocinética da rifaximina não foi estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogénese. Em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos com a dose de 300 mg/kg/dia verificou-se um pequeno e transitório atraso na ossificação, mas que não afetou o desenvolvimento fetal da descendência. Foi observado um aumento das alterações a nível do esqueleto em coelhos, após a administração oral de rifaximina durante a gestação.

A relevância clínica destas alterações é desconhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Carboximetilamido sódico,
Palmitoesterato de glicerol,
Sílica coloidal anidra,
Talco e
Celulose microcristalina.

Revestimento do comprimido:
Hipromelose,
Dióxido de titânio (E171),
Edetato dissódico,
Propilenoglicol e
Óxido de ferro vermelho (E172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PE/PVDC - Alu contendo 12 ou 28 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alfasigma Portugal, Lda
Av. José Malhoa Edifício Malhoa Plaza nº 2, piso-escritório 2.2
1070-325 Lisboa
Portugal
Tel.: 00351 217 226 610
Fax: 00351 217 226 619

APROVADO EM 01-10-2021 INFARMED

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5983283 – 12 comprimidos revestidos por película, 200 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5696745 – 28 comprimidos revestidos por película, 200 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

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

Data da primeira autorização: 09 de junho de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO