APROVADO EM
28-10-2015
INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copaxone 20 mg/1 ml Solução Injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução injetável contém 20 mg de acetato de glatirâmero*, equivalente a 18 mg de glatirâmero base por seringa pré-cheia.
* O Acetato de glatirâmero é o sal acetato de polipéptidos sintéticos, contendo 4 aminoácidos naturais: ácido L-glutâmico, L-alanina, L-tirosina e L-lisina, em frações molares variando entre 0,129–0,153, 0,392–0,462, 0,086–0,100 e 0,300–0,374, respetivamente. O peso molecular médio da mistura de acetato de glatirâmero varia entre 5.000 e 9.000 daltons.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.
3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia.
Solução límpida sem partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

O Copaxone está indicado para o tratamento de formas recidivantes de esclerose múltipla (EM). (ver secção 5.1 para informação importante acerca da população para a qual a eficácia foi verificada).
O Copaxone não está indicado na EM primariamente ou secundariamente progressiva.

4.2. Posologia e modo de Administração

Posologia

A posologia recomendada em adultos é de 20 mg de acetato de glatirâmero (uma seringa pré-cheia), administrada por injeção subcutânea uma vez por dia.

Até ao momento, não é conhecida a duração do tratamento a que o doente deve ser submetido.

A decisão de manter o tratamento a longo prazo deve ser tomada individualmente pelo médico responsável.

População Pediátrica

Crianças e adolescentes: nenhum ensaio clínico prospetivo, aleatorizado, controlado ou estudos farmacocinéticos foram efetuados em crianças e adolescentes. Contudo, dados limitados publicados sugerem que o perfil de segurança em adolescentes dos 12 aos 18 anos de idade a receber Copaxone 20 mg por via subcutânea diariamente é semelhante ao verificado em adultos. Não existe suficiente informação disponível

sobre a utilização de Copaxone em crianças com idade inferior a 12 anos para que seja feita uma recomendação sobre a sua utilização. Assim, o Copaxone não deve ser utilizado nesta população.

Idosos

O Copaxone não foi especificamente estudado em idosos.

Doentes com Compromisso da Função Renal

O Copaxone não foi estudado especificamente em doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.4).

Modo de administração
Os doentes devem ser instruídos nas técnicas de autoinjeção e devem ser supervisionados por um profissional de saúde quando efetuarem a primeira autoinjeção e nos 30 minutos subsequentes.
Todos os dias deve ser escolhido um local diferente para a injeção, reduzindo-se assim a hipótese de qualquer irritação ou dor no local da injeção. Os locais para a autoinjeção são o abdómen, os braços, as ancas e as coxas.

4.3 Contraindicações

O Copaxone está contraindicado nas seguintes condições:
- Hipersensibilidade ao acetato de glatirâmero ou ao manitol.
- Mulheres grávidas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Copaxone só deve ser administrado por via subcutânea. O Copaxone não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

O início do tratamento com Copaxone deve ser supervisionado por um neurologista ou um médico experiente no tratamento da EM.

O médico responsável deve explicar ao doente que pode ocorrer nos primeiros minutos após a administração de uma injeção de Copaxone, uma reação associada a pelo menos um dos seguintes sintomas: vasodilatação (rubor), dor torácica, dispneia, palpitações ou taquicardia. A maior parte destes sintomas são de curta duração e desaparecem espontaneamente sem quaisquer sequelas. No caso de se observar um acontecimento adverso grave, o doente deve parar imediatamente o tratamento com Copaxone e contactar o seu/sua médico(a) ou qualquer médico de urgência. Deve ser instituído um tratamento sintomático segundo critério médico.

Não existe qualquer evidência que sugira que qualquer grupo particular de doentes possa apresentar um risco especial devido a estas reações. Ainda assim, o Copaxone deve ser administrado com cuidado adicional a doentes com patologia cardíaca conhecida. Estes doentes devem ser acompanhados regularmente durante o tratamento.

Foram notificadas, raramente, convulsões e/ou reações alérgicas ou anafilactóides.

Reações de hipersensibilidade graves (por exemplo, broncospasmo, anafilaxia ou urticária) podem ocorrer raramente. Se as reações forem graves, deve ser instituído tratamento adequado e a terapêutica com Copaxone deve ser interrompida.

Durante o tratamento crónico e diário com Copaxone, foram detetados anticorpos reativos ao acetato de glatirâmero no soro dos doentes. Os níveis máximos foram observados após um tratamento médio de 3 a 4 meses de duração e, daí em diante, declinaram e estabilizaram a um nível ligeiramente superior ao basal.

Não existe evidência que sugiram que estes anticorpos reativos ao acetato de glatirâmero sejam neutralizantes ou que a sua formação afete a eficácia clínica do Copaxone.

Em doentes com compromisso renal tratados com Copaxone, a função renal deve ser monitorizada enquanto durar o tratamento. Embora não haja evidência de deposição glomerular de imunocomplexos nos doentes, esta hipótese não pode ser excluída.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A existência de interações entre o Copaxone e outros medicamentos não foi formalmente avaliada.

Observações de ensaios clínicos existentes e do período de pós-comercialização não sugerem que hajam interações significativas de Copaxone com terapêuticas normalmente usadas em doentes com EM, incluindo o uso concomitante de corticosteróides até 28 dias.

Os estudos in vitro sugerem que o acetato de glatirâmero se liga fortemente às proteínas plasmáticas e que essa ligação não é afetada nem afeta a fenitoína ou a carbamazepina. Ainda assim, uma vez que o Copaxone tem, em teoria, o potencial de afetar a distribuição das substâncias que se ligam às proteínas, o uso concomitante destes medicamentos deve ser cuidadosamente monitorizado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização do acetato de glatirâmero em mulheres grávidas.
Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário/fetal, o parto e o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O Copaxone está contraindicado durante a gravidez.

Deve ser considerada a utilização de um método contracetivo eficaz enquanto se utiliza este medicamento.

Amamentação
Não existem dados relativos à excreção do acetato de glatirâmero, dos seus metabolitos ou dos anticorpos no leite humano. Devem ser tomadas precauções

quando o Copaxone é administrado a mulheres a amamentar. O risco e benefício relativos para a mãe e para a criança devem ser tidos em consideração.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos Indesejáveis

Em todos os ensaios clínicos, as reações no local de injeção foram as reações adversas mais frequentemente observadas e foram notificadas pela maioria dos doentes medicados com Copaxone. Nos estudos controlados, o número de doentes que notificou estas reações pelo menos uma vez foi superior após o tratamento com Copaxone (70%) do que após injeções de placebo (37%). As reações no local da injeção mais frequentemente notificadas nos ensaios clínicos e no período de pós-comercialização foram eritema, dor, massa, prurido, edema, inflamação hipersensibilidade e ocorrências raras de lipoatrofia e necrose cutânea

Uma reação associada com pelo menos um ou mais dos seguintes sintomas: vasodilatação (eritema), dor torácica, dispneia, palpitações ou taquicardia, foi descrita como Reação Imediata Pós-Injeção. Esta reação pode ocorrer nos primeiros minutos após a injeção de Copaxone. Pelo menos um dos componentes desta reação imediata pós-injeção foi notificado pelo menos uma vez por 31% dos doentes medicados com Copaxone, comparativamente com 13 % no grupo placebo[1].

Todas as reações adversas, que foram mais frequentemente notificadas por doentes medicados com Copaxone versus doentes medicados com placebo, são apresentadas no quadro abaixo. Estes dados decorrem de quatro ensaios clínicos piloto, em dupla ocultação e controlados por placebo, num total de 512 doentes tratados com Copaxone e 509 doentes tratados com placebo até 36 meses. Três ensaios em doentes com esclerose múltipla (EM) surto-remissão incluíram um total de 269 doentes tratados com Copaxone e 271 doentes tratados com placebo, por um período até 35 meses. O quarto ensaio clínico ocorreu em doentes que tiveram um primeiro episódio clínico e em quem foi determinado estarem em elevado risco de desenvolverem EM clinicamente definida, incluiu 243 doentes tratados com Copaxone e 238 doentes tratados com placebo até 36 meses.

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (>1/10)	Frequentes (>1/100, ≤1/10)	Pouco frequentes (>1/1.000, ≤1/100)
Infeções e infestações	Infeção, Gripe	Bronquite, Gastroenterite, Herpes Simples, Otite Média, Rinite, Abcesso dentário, Candidíase vaginal*	Abcesso, Celulite, Furúnculo, Herpes Zóster, Pielonefrite

[1] Os componentes individuais da reação imediata pós-injeção encontram-se listados na tabela por baixo da respetiva frequência.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		Neoplasia benigna da pele Neoplasma	Cancro de Pele
Doenças do sangue e do sistema linfático		Linfoadenopatia*	Leucocitose, Leucopenia, Esplenomegália, Trombocitopenia, Morfologia anormal dos linfócitos
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas			Bócio, Hipertiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia, Aumento de Peso*	Intolerância ao Álcool, Gota, Hiperlipidemia, Aumento dos níveis de sódio, Diminuição de ferritina no plasma
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade*, Depressão	Nervosismo	Sonhos estranhos, Estado confusional, Comportamento Eufórico, Alucinações, Hostilidade, Mania, Distúrbio de Personalidade, Tentativa de Suicídio
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Disgeusia, Hipertonia, Enxaqueca, Perturbações no Discurso, Síncope, Tremor*	Síndrome do Túnel Cárpico, Distúrbio cognitivo, Convulsão, Disgrafia, Dislexia, Distonia, Disfunção motora, Mioclonia, Nevrite, Bloqueio neuromuscular, Nistagmo, Paralisia, Paralisia do Nervo Peronial, Estupor, Defeito do campo visual
Afeções oculares		Diplopia, Afeção Ocular*	Cataratas, Lesão da Córnea, Xeroftalmia, Hemorragia Ocular, Ptose Ocular, Midríase, Atrofia Ótica
Afeções do ouvido e do labirinto		Afeção do Ouvido	

Cardiopatias		Palpitações*, Taquicardia*	Extrasístoles, Bradicardia Sinusal, Taquicardia Paroxística
Vasculopatias	Vasodilatação*		Veias varicosas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia*	Tosse, Rinite Sazonal	Apneia, Epistaxis, Hiperventilação, Laringospasmo, Doença Pulmonar, sensação de engasgo
Doenças gastrointestinais	Náusea*	Perturbação Anorectal, Obstipação, Cáries Dentárias, Dispepsia, Disfagia, Incontinência fecal, Vómitos*	Colite, Pólipos no Cólon, Enterocolite, Eructação, Úlcera Esofágica, Periodontite, Hemorragia Retal, Aumento das Glândulas Salivares
Afeções hepatobiliares		Testes de Função Hepática anormais	Colelitíase, Hepatomegália
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Erupção cutânea*	Equimose, Hiperhidrose, Prurido, Alterações cutâneas*, Urticária	Angioedema, Dermatite de contacto, Eritema nodoso, Nódulos cutâneos
Afeções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia, Lombalgia*	Dor no Pescoço	Artrite, Bursite, Dor no Flanco, Atrofia muscular, Osteoartrite
Doenças renais e urinárias		Incontinência Urinária, Polaquiúria, Retenção Urinária	Hematúria, Nefrolitíase, Distúrbio do Trato Urinário, Anomalias na urina
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			Aborto
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Hipertrofia das Glândulas Mamárias, Prolapso Pélvico, Disfunção eréctil, Priapismo, Perturbações Prostáticas, Alterações no Esfregaço do Colo do Útero, Perturbações nos Testículos, Hemorragia Vaginal, Perturbações Vulvovaginais

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, Dor Torácica*, Reações no Local da Injeção*§, Dor*	Arrepios*, Edema* Facial*, Atrofia no local de injeção□, Reação Local*, Edema Periférico, Edema, Pirexia.	Quisto, Efeito de Ressaca, Hipotermia, Inflamação, Reação Imediata Pós-Injeção, Inflamação, Necrose no local de injeção, Perturbação nas membranas mucosas,
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Síndrome pós vacinal

*Mais de 2% (>2/100) de maior incidência no grupo de tratamento com Copaxone que no grupo placebo. Reações adversas sem o símbolo * representam uma diferença menor ou igual a 2%.
§ O termo "Reação no local de injeção" (vários tipos) compreende todos os acontecimentos adversos ocorridos no local de injeção exceto atrofia no local de injeção e necrose no local de injeção, que são descritos separadamente na tabela.
□ Inclui os termos que estão relacionados com lipoatrofia localizada nos locais de injeção.

No quarto ensaio mencionado acima, uma fase de tratamento aberto, seguiu um período controlado por placebo (ver seção 5.1). Não foi observada nenhuma alteração no perfil de risco conhecido do Copaxone durante o período de acompanhamento aberto até 5 anos.

As seguintes notificações de reações adversas foram recolhidas de doentes com EM tratadas com Copaxone em ensaio clínicos não controlados e do período de pós-comercialização com Copaxone:
Reações de hipersensibilidade (incluindo casos raros de anafilaxia, >1/10000, < 1/1000).

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 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
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

Foram notificados alguns casos de sobredosagem com Copaxone (até 300 mg de acetato de glatirâmero). Estes casos não se associaram com quaisquer reações adversas, para além das mencionadas na Secção 4.8.

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados e devem ser instituídas terapêuticas sintomática e de suporte adequadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3. Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores. Outros Imunoestimuladores

Código ATC: L03AX13

O(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) o acetato de glatirâmero exerce os seus efeitos nos doentes com EM não se encontra(m) completamente esclarecido(s). Contudo pensa-se que atua modificando os processos imunitários que correntemente se acredita serem responsáveis pela patogénese da EM. Esta hipótese é suportada pelas observações dos estudos que foram efetuados para explorar a patogénese da encefalomielite experimental alérgica (EEA), uma condição induzida em várias espécies animais através da imunização contra material derivado do sistema nervoso central contendo mielina e muitas vezes usado como modelo experimental animal da EM. Estudos em animais e em doentes com EM sugerem que após a sua administração, o acetato de glatirâmero induz e ativa, na periferia, linfócitos T supressores específicos para o acetato de glatirâmero.

EMSR:
Um total de 269 doentes foi tratado com Copaxone em 3 ensaios controlados. O primeiro foi um estudo de dois anos, envolvendo 50 doentes (Copaxone, n = 25; placebo, n = 25) a quem foi diagnosticado EM surto-remissão usando os critérios padrão aplicáveis à data, e que tiveram pelo menos dois ataques de disfunção neurológica (exacerbações) durante os dois anos anteriores.
O segundo estudo aplicou os mesmos critérios de inclusão e incluiu 251 doentes tratados durante até 35 meses (Copaxone, n = 125; placebo, n = 126). O terceiro estudo, decorreu ao longo de 9 meses e envolveu 239 doentes (Copaxone, n = 119; placebo, n = 120), onde os critérios de inclusão foram semelhantes aos aplicados no primeiro e segundo estudos, com um critério adicional de que os doentes deveriam ter pelo menos uma lesão com realce após a administração de gadolínio na avaliação por ressonância magnética (RM).

Nos ensaios clínicos de doentes com EM medicados com Copaxone observou-se uma redução significativa do número de surtos em comparação com o placebo.

No maior estudo controlado, a taxa de surtos foi reduzida em 32%, de 1,98 no grupo placebo para 1,34 no grupo medicado com acetato de glatirâmero.

Existem dados disponíveis relativos à exposição para um período de até 12 anos em 103 doentes medicados com Copaxone.

O Copaxone também demonstrou efeitos benéficos versus placebo nos parâmetros avaliados por RM relevantes para a forma surto-remissão da EM.
O Copaxone, contudo, não apresenta efeito benéfico na progressão da incapacidade de doentes com a forma surto-remissão da EM.

Não existe evidência de que a terapêutica com Copaxone tenha efeito na duração dos surtos ou na sua gravidade.
Atualmente não existe evidência que aponte para o uso de Copaxone em doentes com as formas progressiva primária ou secundária da EM.

Episódio clínico isolado sugestivo de EM:

Um estudo controlado por placebo envolvendo 481 doentes (Copaxone n=243, placebo n=238) foi realizado em doentes com uma manifestação neurológica unifocal, única, bem definida e com alterações na RM bastante sugestivas de EM (pelo menos duas lesões cerebrais com mais de 6 mm de diâmetro em imagens ponderadas em T2). Qualquer outra doença, para além da esclerose múltipla, que pudesse explicar melhor os sinais e sintomas do doente teve de ser excluída. O período controlado por placebo foi seguido por um tratamento em braço aberto: Os doentes que apresentaram sintomas EM ou foram assintomáticos por três anos, independemente da situação que surgiu primeiro, foram selecionados para um tratamento medicamentoso em fase de braço aberto por um período adicional de dois anos, não excendendo um período máximo de 5 anos de 5 anos. Dos 243 doentes inicialmente aleatorizados para Copaxone, 198 continuaram o tratamento com Copaxone na fase de braço aberto. Dos 238 doentes inicialmente aleatorizados para o placebo, 211 alteraram o tratamento para Copaxone na fase de braço aberto.

Durante o período controlado com placebo, que durou até 3 anos, o Copaxone atrasou a progressão do primeiro evento clínico para esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD) de acordo com os critérios de Poser, de forma estatística e clinicamente significativa, correspondendo a uma redução de risco de 45% (Risco Relativo = 0,55; 95% IC [0,40;0,77], p=0,0005). A proporção de doentes que converteu para EMCD foi de 43% para o grupo placebo e 25% para o grupo de Copaxone.

O efeito favorável do tratamento com Copaxone versus placebo foi também demonstrado em dois objetivos secundários de RM, isto é, número de novas lesões T2 e volume de lesões T2.

Foram realizadas análises subsequentes a subgrupos de doentes com diferentes características na linha de base para identificar a população em alto risco de desenvolver um segundo surto. Para doentes com linha de base RM com pelo menos uma lesão T1 com realce após administração de gadolíneo e 9 ou mais lesões T2, a conversão para EMCD foi evidente em 50% dos indivíduos tratados com placebo vs. 28% dos indivíduos com Copaxone em 2,4 anos. Para indivíduos com 9 ou mais lesões T2 na linha de base, a conversão para EMCD foi evidente para 45% dos indivíduos com placebo vs. 26% com Copaxone, em 2,4 anos. Contudo, o impacto do tratamento precoce com Copaxone na evolução a longo prazo da doença é desconhecido, mesmo nestes subgrupos de maior risco, uma vez que o estudo foi

sobretudo desenhado para estabelecer o tempo até ao segundo surto. Em qualquer dos casos, o tratamento só deverá ser apenas considerado para os doentes classificados como em alto risco.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em seres humanos. Os dados in vitro e os dados limitados de voluntários saudáveis indicam que com a administração por via subcutânea do acetato de glatirâmero, a substância ativa é prontamente absorvida e uma grande parte da dose é rapidamente degradada em pequenos fragmentos já no tecido subcutâneo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam efeitos nefastos para o ser humano, segundo estudos de segurança farmacológica, de toxicidade de dose repetida, de toxicidade reprodutiva, de genotoxicidade, ou potencial carcinogénico, além da informação incluída em outras secções do RCM. Devido à falta de dados farmacocinéticos nos seres humanos, os níveis de exposição entre seres humanos e animais não podem ser estabelecidos.

A deposição de complexos imunes nos glomérulos do rim foi verificada num pequeno número de ratos e macacos tratados por um período de pelo menos 6 meses. Num estudo em ratos com a duração de 2 anos, não foi verificada a deposição de complexos imunes nos glomérulos renais.

Foi notificada anafilaxia após a administração a animais sensibilizados (cobaias ou ratinhos). A relevância destes dados para os seres humanos é desconhecida.

A toxicidade no local da injeção foi um dado muito comum após a administração repetida em animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos Excipientes

Manitol
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Precauções especiais de conservação

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Conservar no frigorífico (2º C a 8º C).

Não congelar.

Se as seringas pré-cheias não puderem ser conservadas no frigorífico, podem ser guardadas à temperatura ambiente (15º C a 25º C), uma vez, até um máximo de um mês.

Após este período de um mês se as seringas pré-cheias de Copaxone 20 mg/1ml não tiverem sido utilizadas, e ainda se encontram na sua embalagem de origem, devem voltar a ser conservadas no frigorífico (2º a 8ºC).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa pré-cheia contendo Copaxone, solução injetável que consiste numa seringa 1ml (barrica de vidro incolor tipo I), com uma agulha, haste de êmbolo polipropileno (polistireno opcional), rolha do êmbolo de borracha e uma proteção de agulha.

Copaxone está disponível em embalagens de 7, 28 ou 30 seringas pré-cheias de 1ml de solução injetável ou uma embalagem múltipla contendo 90 (3 embalagens de 30) seringas pré-cheias de 1 ml de solução para injeção.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Só deve ser utilizado uma vez. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharmaceuticals Ltd.,
Ridings Point, Whistler Drive,
Castleford WF 10 5HX
West Yorkshire

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4937686 - 28 unidades, solução injetável, 20 mg/1 ml, seringas pré-cheias.

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

Data da primeira autorização: 17 maio 2004
Data da última renovação: 06 março 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO