

APROVADO EM

30-08-2023

INFARMED

1. NOME DO MEDICAMENTO

Labetalol Pharmakern 5 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém 5 mg de cloridrato de labetalol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Uma solução límpida, incolor numa ampola de vidro transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Hipertensão grave, incluindo hipertensão grave da gravidez, quando é essencial o controlo rápido da tensão arterial
- Anestesia, quando está indicada técnica hipotensiva
- Episódios hipertensivos após enfarte agudo do miocárdio.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos:

Labetalol Pharmakern destina-se a administração por via intravenosa em doentes hospitalizados.

As concentrações plasmáticas obtidas após a administração intravenosa de labetalol na hipertensão grave são substancialmente superiores às administradas por via oral e fornecem um maior grau de bloqueio dos adrenosceptores alfa necessários para controlar a hipertensão grave. Portanto, os doentes devem sempre receber o medicamento numa posição supina ou lateral esquerda. Deve evitar-se levantar o doente para uma posição vertical dentro das três horas após administração do labetalol por via intravenosa, uma vez que pode ocorrer hipotensão postural excessiva.

Injeção por bólus

Se é essencial reduzir a tensão arterial rapidamente, como por exemplo, na

APROVADO EM

30-08-2023

INFARMED

encefalopatia hipertensiva, deverá ser administrada uma dose de 50 mg por meio de injeção intravenosa durante, pelo menos, um minuto. Se necessário devem repetir-se as doses de 50 mg em intervalos de 5 minutos até se obter uma resposta satisfatória. A dose total não deverá exceder 200 mg. Após a injeção por bólus, o efeito máximo ocorre normalmente dentro de cinco minutos e a duração da ação eficaz é normalmente cerca de seis horas, mas pode prolongar-se até 18 horas.

Perfusão intravenosa

Um método alternativo de administração de labetalol é a perfusão intravenosa de uma solução feita diluindo o conteúdo de duas ampolas (200 mg) a 200 ml com Cloreto de Sódio e Dextrose Injetável BP ou Dextrose Perfusão Intravenosa B.P a 5%. A solução para perfusão resultante contém 1 mg/ml de cloridrato de labetalol. Deve ser administrado utilizando um kit de administração pediátrica composto por uma bureta graduada de 50 ml para facilitar a dosagem.

Na hipertensão da gravidez:

A perfusão pode ser iniciada a uma taxa de 20 mg por hora e esta dose pode ser duplicada a cada trinta minutos, até se obter uma redução satisfatória da tensão arterial ou até se obter uma dosagem de 160 mg/h. Ocasionalmente, doses mais altas podem ser necessárias.

Nos episódios hipertensivos após enfarte agudo do miocárdio:

Iniciar perfusão com 15 mg/h e aumentar gradualmente até um máximo de 120 mg/hora dependendo do controlo da tensão arterial.

Na hipertensão devido a outras causas:

A taxa de perfusão de cloridrato de labetalol deve ser de cerca de 2 mg (2 ml de solução de perfusão) por minuto, até se obter uma resposta satisfatória, interrompendo-se depois a perfusão. A dose eficaz é normalmente 50 a 200 mg, dependendo da gravidade da hipertensão. Para a maioria dos doentes, não é necessário administrar mais do que 200 mg, mas podem ser necessárias doses superiores, principalmente em doentes com feocromocitoma. A taxa de perfusão pode ser ajustada de acordo com a resposta, a critério do médico. A tensão arterial e a pulsação devem ser monitorizadas durante a perfusão.

É desejável controlar a frequência cardíaca após a injeção e durante a perfusão. Na maioria dos doentes, há uma pequena diminuição na frequência cardíaca; a bradicardia grave é rara, mas pode ser controlada pela injeção de 1-2 mg de atropina por via intravenosa. A função respiratória deve ser observada particularmente em doentes com qualquer condição conhecida.

Tendo a tensão arterial sido adequadamente reduzida, a terapia de manutenção com comprimidos de labetalol deve ser instituída com uma dose inicial de um comprimido de 100 mg duas vezes ao dia (consulte o RCM de labetalol comprimido para mais detalhes).

Labetalol solução injetável foi administrado a doentes com hipertensão não controlada que já tinham sido medicados com outros agentes hipotensores, incluindo fármacos bloqueadores beta, sem efeitos adversos.

Na anestesia hipotensiva:

A indução deve ser feita com agentes padrão (por exemplo, tiopentona sódica) e anestesia mantida com óxido nitroso e oxigénio com ou sem halotano. A dose inicial recomendada de Labetalol solução injetável é de 10-20 mg por via intravenosa, dependendo da idade e condição do doente. Doentes para os quais o halotano está contraindicado normalmente, requerem uma dose inicial maior de cloridrato de labetalol (25-30 mg). Se a hipotensão satisfatória não for atingida após cinco minutos, devem ser dados incrementos de 5-10 mg até que o nível desejado de tensão arterial seja atingido.

O halotano e o labetalol atuam sinergicamente, portanto, a concentração de halotano não deve exceder 1-1,5%, uma vez que pode ocorrer uma diminuição significativa na tensão arterial.

Após a administração de Labetalol solução injetável, a tensão arterial pode ser ajustada de forma rápida e fácil, alterando a concentração de halotano e/ou ajustando a inclinação da mesa. A duração média da hipotensão após 20-25 mg de cloridrato de labetalol é de cinquenta minutos.

A hipotensão induzida pela Labetalol solução injetável é facilmente revertida administrando 0,6 mg de atropina e interrompendo a administração de halotano.

A tubocurarina e o pancurónio podem ser utilizados quando é necessária a ventilação assistida ou controlada. A ventilação com pressão positiva intermitente pode aumentar ainda mais a hipotensão obtida com o Labetalol solução injetável e/ou o halotano.

População pediátrica

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade \leq a 18 anos de idade

4.3 Contraindicações

- Labetalol Pharmakern é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Choque cardiogénico
- Insuficiência cardíaca refratária, descompensada, incipiente ou induzida por digitálicos.
- Síndrome do nódulo sinusal (incluindo bloqueio sinoauricular)
- Bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau
- Angina de Prinzmetal

- História de pieira ou asma
- Feocromocitoma não tratado
- Acidose metabólica
- Bradicardia (< 45-50 bpm)
- Hipotensão
- Distúrbios circulatórios periféricos graves.
- Quando a vasoconstrição periférica sugere baixo débito cardíaco, a utilização de Labetalol solução injetável está contraindicada no controle de episódios hipertensivos após enfarte agudo do miocárdio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Têm sido reportados casos de erupção cutânea e/ou olhos secos associadas à utilização de medicamentos bloqueadores de beta-adrenocetores. A incidência reportada é mínima na maioria dos casos, os sintomas desapareceram quando o tratamento foi interrompido. A descontinuação gradual do medicamento deve ser considerada caso alguma destas reações não seja de outra forma explicável.

Têm sido reportados casos raros de lesão hepatocelular grave com a terapêutica com labetalol. A lesão hepática é normalmente reversível e verificou-se após tratamento de curto e longo prazo. Deverão ser realizados testes laboratoriais apropriados ao primeiro sinal ou sintoma de disfunção hepática. Se se registar evidência laboratorial de lesão hepática ou se o doente estiver com icterícia, a terapêutica com labetalol deverá ser interrompida e não reiniciada.

Devido aos efeitos inotrópicos negativos, deve ter-se especial cuidado com os doentes cuja reserva cardíaca é deficiente e a insuficiência cardíaca deve ser controlada antes de iniciar a terapêutica com labetalol.

Os doentes, particularmente aqueles com doença cardíaca isquémica, não devem interromper/descontinuar a terapêutica com labetalol de forma abrupta.

A dose deve ser gradualmente reduzida, isto é, ao longo de 1-2 semanas, se necessário, ao mesmo tempo que se inicia a terapêutica de substituição, para prevenir a exacerbação da angina de peito. Além disso, pode desenvolver-se hipertensão e arritmia.

Não é necessário descontinuar a terapêutica com labetalol em doentes que necessitam de anestesia, mas o anestesta deve ser informado e o doente deve receber atropina intravenosa antes da indução. Durante a anestesia, o labetalol pode mascarar as respostas fisiológicas compensatórias à hemorragia aguda (taquicardia e vasoconstrição). Deve assim prestar-se atenção à perda de sangue e ao volume de sangue mantido. Se o bloqueio beta for interrompido na preparação para a cirurgia, a terapêutica deve ser descontinuada durante pelo menos 24 horas. Devem ser evitados agentes anestésicos que causam depressão miocárdica (por exemplo, ciclopropano, tricloroetileno). O labetalol pode aumentar os efeitos hipotensores do halotano.

Os beta-bloqueadores devem ser usados com precaução em doentes com doença arterial periférica (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente) uma vez que os seus sintomas podem ser exacerbados.

Betabloqueadores podem induzir bradicardia. Se a frequência do pulso diminuir para menos de 50-55 batimentos por minuto em repouso e o doente apresentar sintomas relacionados com a bradicardia, a dose deverá ser reduzida.

Os betabloqueadores, mesmo aqueles com cardiosseletividade aparente, não devem ser utilizados em doentes com asma ou com um histórico de doença obstrutiva das vias respiratórias, a menos que não haja tratamento alternativo disponível. Nestes casos, o risco de indução de broncospasmo deve ser considerado e devem ser tomadas as devidas precauções. Se o broncospasmo ocorrer após o uso de labetalol, este pode ser tratado com um agonista beta-2 por inalação, p. ex. salbutamol (cuja dose poderá ter de ser maior que a habitual na asma) e, se necessário, 1 mg de atropina intravenosa.

Deverá haver particular cuidado quando o labetalol é utilizado em doentes com insuficiência hepática, uma vez que estes doentes metabolizam o labetalol mais lentamente do que os doentes sem insuficiência hepática. Doentes com insuficiência renal ou hepática podem necessitar de uma dose menor, dependendo do perfil farmacocinético do composto. Os idosos devem ser tratados com precaução, iniciando com uma dose menor, mas a tolerância normalmente é boa.

Doentes com história de psoríase devem tomar betabloqueadores apenas após uma consideração cuidada.

Risco de reação anafilática: Ao tomar betabloqueadores, doentes com história de reação anafilática grave a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos à exposição repetida, seja acidental, de diagnóstico ou terapêutica. Esses doentes podem não responder às doses usuais de epinefrina usadas no tratamento da reação alérgica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização concomitante não recomendada:

- Os antagonistas do cálcio, como o verapamil e, em menor grau, o diltiazem têm uma influência negativa na contratilidade e condução atrioventricular.
- Os glicosídeos digitálicos utilizados em associação com betabloqueadores podem aumentar o tempo de condução auriculoventricular.
- Clonidina: Os betabloqueadores aumentam o risco de rebound de hipertensão. Quando a clonidina é utilizada em conjunto com betabloqueadores não-seletivos, como o propanolol, o tratamento com clonidina deve manter-se por algum tempo

após a descontinuação do tratamento com o betabloqueador.

- Inibidores da monoamina oxidase (exceto os inibidores da MAO-B).

Utilize com precaução:

- Os agentes antiarrítmicos de Classe I (p. ex., disopiramida, quinidina) e a amiodarona podem ter efeitos potenciadores no tempo de condução auricular e induzir efeitos inotrópicos negativos.

- A insulina e os antidiabéticos orais podem intensificar o efeito redutor da glicemia, especialmente de betabloqueadores não seletivos. O betabloqueio pode prevenir o aparecimento de sinais de hipoglicemia (taquicardia).

- Os medicamentos anestésicos podem causar atenuação da taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão. A continuação do betabloqueio reduz o risco de arritmia durante a indução e a intubação. O anestesiológista deve ser informado quando o doente estiver a tomar um agente betabloqueador. Os agentes anestésicos que causam depressão miocárdica, como o ciclopropano e o tricloroetileno, devem ser evitados.

- Cimetidina, hidralazina e álcool podem aumentar a biodisponibilidade do labetalol.

- Diversos medicamentos ou classes de medicamentos podem potenciar os efeitos hipotensivos do labetalol: inibidores da ECA; antagonistas da angiotensina-II; aldesleucina, alprostadil; ansiolíticos; hipnóticos; moxisylyte; diuréticos; alfabloqueadores.

- Vários medicamentos ou classes de medicamentos podem antagonizar os efeitos hipotensores do labetalol: AINEs, corticosteroides; estrogénios; progesterona.

Ter em consideração:

- Antagonistas do cálcio: derivados da dihidropiridina, como a nifedipina. O risco de hipotensão pode ser aumentado. Em doentes com insuficiência cardíaca latente, o tratamento com betabloqueadores pode levar à insuficiência cardíaca.

- Os medicamentos inibidores da síntese de prostaglandina podem diminuir o efeito hipotensivo dos betabloqueadores.

- Os agentes simpaticomiméticos podem contrariar o efeito dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos.

- A utilização concomitante de antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas ou outros agentes anti-hipertensivos pode aumentar o efeito redutor da tensão arterial do labetalol. A utilização concomitante de antidepressivos tricíclicos pode

aumentar a incidência de tremor.

- O labetalol demonstrou reduzir a ingestão de radioisótopos da metaiodobenzilguanidina (MIBG) e pode aumentar a probabilidade de um estudo falso negativo. Por conseguinte, deve ter-se cuidado ao interpretar os resultados da cintilografia MIBG. Deve-se considerar a descontinuação do labetalol por vários dias, pelo menos antes da cintilografia MIBG e a substituição de outros fármacos beta ou alfabloqueadores.
- Antimaláricos como mefloquina ou quinina podem aumentar o risco de bradicardia.
- Os derivados do ergot podem aumentar o risco de vasoconstrição periférica.
- Tropisetron pode aumentar o risco de arritmia ventricular.
- Labetalol interfere com testes laboratoriais de catecolaminas.

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Embora não tenham sido demonstrados efeitos teratogénicos em animais, o labetalol só deve ser utilizado durante o primeiro trimestre da gravidez se o benefício potencial superar o risco potencial.

O labetalol atravessa a barreira placentária e a possibilidade das consequências do bloqueio alfa e beta-adrenérgico no feto e no recém-nascido deve ser considerada. São raros os relatos de sofrimento perinatal e neonatal (bradicardia, hipotensão, depressão respiratória, hipoglicemia, hipotermia). Às vezes, estes sintomas desenvolveram-se um dia ou dois após o nascimento. A resposta às medidas de suporte (por exemplo, fluidos intravenosos e glicose) geralmente é rápida, mas com pré-eclâmpsia grave, particularmente após administração de labetalol intravenoso prolongado, a recuperação pode ser mais lenta. Isto pode estar relacionado com o metabolismo hepático diminuído em bebés prematuros.

Os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que pode resultar em morte fetal intrauterina, partos prematuros e imaturos. Existe um risco aumentado de complicações cardíacas e pulmonares no recém-nascido no período pós-natal. Mortes intrauterinas e neonatais foram relatadas com labetalol, mas estavam implicados medicamentos (p. ex., vasodilatadores, depressores respiratórios) e também efeitos de pré-eclâmpsia, atraso do crescimento intrauterino e prematuridade. Tal experiência clínica adverte contra o prolongamento indevido de dose elevada de labetalol e atraso do parto e contra a coadministração de hidralazina.

Amamentação

Foram notificados casos de dor nos mamilos e de fenómeno de Raynaud do mamilo

(ver secção 4.8).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos sobre o efeito deste medicamento na capacidade de conduzir. Ao conduzir veículos ou operar máquinas, deve-se ter em conta que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

O Labetalol solução injetável é normalmente bem tolerado. A hipotensão postural excessiva pode ocorrer se for permitido aos doentes assumir uma posição vertical dentro das três horas após receberem Labetalol solução injetável.

A maioria dos efeitos indesejáveis são transitórios e ocorrem durante as primeiras semanas de tratamento com labetalol. Estes incluem:

Doenças do sangue e sistema linfático

Relatos raros de anticorpos antinucleares positivos não associados com a doença, hipercaliemia, particularmente em doentes que podem ter excreção renal diminuída de potássio, trombocitopenia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Humor deprimido e letargia, alucinações, psicoses, confusão, distúrbios do sono, pesadelos.

Doenças do sistema nervoso

Foram notificadas, no tratamento da hipertensão na gravidez, cefaleia, cansaço, tonturas, tremores.

Afeções oculares

Visão alterada, olhos secos.

Cardiopatias

Bradicardia, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, hipotensão.

Vasculopatias

Edema no tornozelo, aumento de claudicação intermitente existente, hipotensão postural, extremidades frias ou cianóticas, fenómeno de Raynaud, parestesia das extremidades.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Broncospasmo (em doentes com asma ou histórico de asma), congestão nasal, doença pulmonar intersticial.

APROVADO EM

30-08-2023

INFARMED

Doenças gastrointestinais

Dor epigástrica, náuseas, vômitos, diarreias

Afeções hepatobiliares

Testes de função hepática aumentada, icterícia (hepatocelular e colestática), hepatite e necrose hepática.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Sudação, sensação de formigueiro no couro cabeludo, normalmente transitórios, podem ocorrer em alguns doentes no início do tratamento, erupção cutânea liquenóide reversível, lúpus eritematoso sistémico, exacerbação da psoríase.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Cólicas, miopatia tóxica.

Doenças renais e urinárias

Retenção aguda de urina, dificuldade na micção.

Doença dos órgãos genitais e da mama

Insuficiência ejaculatória

Frequência "desconhecida": Dor nos mamilos, fenómeno de Raynaud do mamilo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Hipersensibilidade (erupção cutânea, prurido, angioedema e dispneia), febre medicamentosa, sintomas de tireotoxicose ou hipoglicemia mascarados, alopecia reversível.

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.:

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

Após sobredosagem ou em caso de hipersensibilidade, o doente deve ser mantido

sob supervisão e ser tratado numa unidade de cuidados intensivos. Pode ser necessária respiração artificial. Bradicardia ou reações vagais extensas devem ser tratadas com a administração de atropina ou metilatropina. A hipotensão e choque devem ser tratados com substitutos de plasma/plasma e, se necessário, catecolaminas. O efeito betabloqueador pode ser combatido pela administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, iniciando com uma dose de aproximadamente 5mcg/min, ou dobutamina, iniciando com uma dose de aproximadamente 2,5mcg/min, até obter o efeito desejado. Se tal não produzir o efeito desejado, a administração intravenosa de 8 a 10 mg de glucagon pode ser considerada. Se necessário, a solução intravenosa deve ser repetida dentro de uma hora, seguindo-se, se necessário, de uma perfusão iv de glucagon a 1-3 mg/hora. A administração de iões de cálcio, ou a utilização de um pacemaker cardíaco, também podem ser considerados.

A insuficiência renal oligúrica foi relatada após sobredosagem maciça de labetalol por via oral. Num caso, o uso de dopamina para aumentar a tensão arterial pode ter agravado a insuficiência renal.

O labetalol tem atividade estabilizadora da membrana que pode ter significado clínico na sobredosagem.

A hemodiálise remove menos do que 1% de cloridrato de labetalol da circulação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2.3 Bloqueadores beta e alfa. Código ATC: C07AG01

O labetalol reduz a tensão arterial ao bloquear os alfa-adrenocetores arteriais periféricos, reduzindo assim a resistência periférica e pelo beta-bloqueio concomitante, protege o coração de condução simpática reflexa que, de outra forma, ocorreria.

O débito cardíaco não é significativamente reduzido em descanso ou depois de exercício moderado. O aumento na tensão arterial sistólica, durante o exercício, é reduzido mas as alterações correspondentes na tensão diastólica são essencialmente normais.

Em doentes com angina de peito coexistente com hipertensão, a redução da resistência periférica diminui a pós-carga miocárdica e a necessidade de oxigénio. Todos estes efeitos seriam expectáveis de beneficiar os doentes hipertensivos e aqueles com angina coexistente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

APROVADO EM

30-08-2023

INFARMED

A semivida do plasma do labetalol é de aproximadamente 4 horas. Aproximadamente 50% do labetalol no sangue tem ligação às proteínas plasmáticas. O labetalol é principalmente metabolizado através da conjugação de metabolitos glicuronídeos inativos. Estes são excretados na urina e por meio da bília para as fezes.

Quantidades insignificantes do medicamento atravessam a barreira hematoencefálica em estudos animais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não aplicável uma vez que o labetalol tem sido utilizado na prática clínica há muitos anos e os efeitos no homem são bem conhecidos.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

A injeção de Labetalol demonstrou ser incompatível com injeção de Bicarbonato de Sódio BP 4,2% P/V.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 24 horas a 25°C, 30°C e 40°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos de conservação em uso e condições antes de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não excedem 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

APROVADO EM

30-08-2023

INFARMED

Embalagem de 5x20 ml (ampola de vidro)

6.6 Precauções especiais de eliminação

Labetalol deve ser diluído apenas com fluidos de perfusão intravenosa compatíveis sob condições asséticas.

A injeção de labetalol é compatível com os seguintes fluidos de perfusão intravenosa:

5% Dextrose BP.

0,18% Cloreto de Sódio e 4% Dextrose BP.

0,3% Cloreto de Potássio e 5% Dextrose BP.

Composto de Lactato de Sódio BP.

Descarte as misturas não utilizadas 24 horas após a preparação.

Este medicamento é persistente no meio ambiente.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmakern Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Av. do Forte, n.º 3, Edif. Suécia I, Piso 0, salas 1.04 e 1.29
2794-038 Carnaxide
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº XXXXXX no INFARMED, I.P.

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

<[A completar]>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM

30-08-2023

INFARMED