

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DO ESTADO MEMBRO DE REFERÊNCIA COM ALTERAÇÕES

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 7(5) para Genotropin e nomes associados

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Nome de fantasia>

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Somatropina (DCI), hormona de crescimento humana derivada de ADN recombinante, produzida em *E. coli*.

<Completar conforme adequado>

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável. <O cartucho bicompartimentado contém um pó branco no compartimento frontal e uma solução límpida no compartimento posterior.>

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Crianças

Perturbações do crescimento devidas a secreção insuficiente de hormona de crescimento e perturbações do crescimento associadas à síndrome de Turner ou à insuficiência renal crónica. Perturbações do crescimento (altura actual < -2,5 Desvio Padrão – DP - e altura ajustada em relação à dos Pais < -1 DP) em crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional com um peso e/ou comprimento à nascença inferior a -2 DP, que não atingiram o crescimento esperado (DP da velocidade de crescimento < 0 durante o último ano) até aos 4 anos ou mais de idade. Na síndrome de Prader-Willi, para estimular o crescimento e a morfologia corporal. O diagnóstico da síndrome de Prader-Willi deve ser confirmado por um teste genético apropriado.

Adultos

Na terapêutica de substituição em adultos com pronunciada deficiência em hormona de crescimento. Os doentes com deficiência grave em hormona de crescimento na idade adulta são definidos como doentes que apresentam uma patologia hipotalâmica-hipofisária conhecida e pelo menos uma deficiência conhecida numa hormona da hipófise, que não a prolactina. Estes doentes devem realizar um único teste dinâmico de modo a diagnosticar ou excluir a deficiência em hormona de crescimento. Nos doentes em que o défice em hormona de crescimento foi identificado na infância (sem evidenciarem doença hipotalâmica-hipofisária ou irradiação craniana), recomenda-se a realização de dois testes dinâmicos, excepto para aqueles que apresentam concentrações baixas de IGF-I (< 2 Desvio Padrão), para os quais pode ser considerado apenas um teste. O valor limiar do teste dinâmico deve ser preciso.

4.2 Posologia e modo de administração

A dosagem e a administração devem ser individualizadas.

A injeção deve ser administrada por via subcutânea e variar o local de injeção, para evitar a lipoatrofia.

Perturbações do crescimento devidas a secreção insuficiente da hormona do crescimento em crianças: De maneira geral, recomenda-se uma dose de 0,025 – 0,035 mg/kg de peso corporal, por dia

ou uma dose de 0,7 – 1,0 mg/m² de área corporal, por dia. Já têm sido administradas doses mais elevadas.

Síndrome de Prader-Willi, para melhoria da altura e da composição corporal em crianças: recomenda-se, em geral, uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal por dia ou 1,0 mg/m² de área corporal por dia. Não se deve exceder uma dose diária de 2,7 mg. Não se deve iniciar o tratamento em crianças com uma velocidade de crescimento inferior a 1 cm por ano e próximo do encerramento epifisário.

Perturbações do crescimento devidas à síndrome de Turner: Recomenda-se uma dose de 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal, por dia ou uma dose de 1,4 mg/m² de área corporal, por dia.

Perturbações do crescimento na insuficiência renal crónica: Recomenda-se uma dose de 1,4 mg/m² de área corporal, por dia (aproximadamente 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal por dia). Podem ser necessárias doses mais altas se a velocidade de crescimento for muito lenta. Pode ser necessária uma correcção de dose após seis meses de tratamento.

Perturbações do crescimento em crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional: Recomenda-se usualmente uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal, por dia (1 mg/m² de área corporal por dia) até ser atingida a altura final (ver secção 5.1). O tratamento deve ser suspenso após o primeiro ano de tratamento, se o desvio padrão da velocidade de crescimento for inferior a +1. O tratamento deve ser suspenso se a velocidade de crescimento for < 2 cm/ano e, no caso de ser necessária a confirmação, a idade óssea for > 14 anos (raparigas) ou > 16 anos (rapazes), correspondendo ao encerramento epifisário.

Doses recomendadas para doentes pediátricos

Indicação	mg/kg de peso corporal dose por dia	mg/m² de área corporal dose por dia
Insuficiência em hormona de crescimento em crianças	0,025 - 0,035	0,7- 1,0
Síndrome de Prader-Willi em crianças	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuficiência renal crónica	0,045 - 0,050	1,4
Crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional	0,035	1,0

Deficiência em hormona do crescimento nos adultos: A dose recomendada no início da terapêutica é 0,15-0,3 mg por dia. A dose deve ser aumentada gradualmente, de acordo com as necessidades do doente, determinadas através da concentração de IGF-I. O objectivo do tratamento deve ser atingir concentrações do factor-I de crescimento tipo insulina (IGF-I) no intervalo de 2 Desvio Padrão (DP) da média corrigida para a idade. Deve-se administrar hormona de crescimento aos doentes com concentrações normais de IGF-I no início do tratamento, até que se atinja um nível de IGF-I superior ao normal, mas que não exceda 2 DP. A resposta clínica e os efeitos indesejáveis podem também ser usados como orientação para titulação da dose. A dose de manutenção diária raramente excede 1,0 mg por dia. As mulheres podem necessitar doses mais elevadas do que os homens, apresentando os homens uma sensibilidade aumentada ao IGF-I ao longo do tempo. Isto significa que existe o risco das mulheres receberem doses sub-terapêuticas, especialmente as que fazem terapêutica oral de substituição de estrogénios, enquanto que os homens correm o risco de receberem doses mais elevadas. Deste modo, deve-se controlar a dose adequada de hormona de crescimento todos os seis meses. Uma vez que a produção fisiológica normal de hormona de crescimento diminui com a idade, as doses necessárias podem vir a ser reduzidas. Deve ser usada a dose mínima eficaz.

4.3 Contra-indicações

O <Nome de fantasia> não deve ser administrado quando há indícios de actividade tumoral e a terapêutica antitumoral tem de ser completada antes de se iniciar o tratamento.

O <Nome de fantasia> não deve ser usado para promover o crescimento em crianças com epífises fechadas.

Os doentes em estado crítico agudo, sofrendo de complicações consequentes a cirurgia de coração aberto, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo, deficiência respiratória aguda, ou outras situações semelhantes, não devem ser tratados com <Nome de fantasia>. (No que respeita a doentes submetidos a terapêutica de substituição, ver 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização”).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O diagnóstico e a terapêutica com <Nome de fantasia> devem ser iniciados e monitorizados por médicos com qualificação apropriada e com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes na indicação terapêutica em causa.

Nota: Não aplicável às apresentações Miniquick

A miosite é um efeito adverso muito raro, que pode estar relacionado com o conservante m-cresol. Em caso de mialgia, ou dor desproporcionada no local da injeção, deve-se considerar a possibilidade de miosite, e se tal se confirmar, deverá ser utilizada uma apresentação de <Nome de fantasia> sem m-cresol.

A somatropina pode induzir um estado de resistência à insulina e, em alguns doentes, hiperglicémia. Nesse caso os doentes devem ser avaliados sob o ponto de vista da intolerância à glucose. Em casos raros os critérios de diagnóstico da diabetes mellitus tipo II podem ser preenchidos como resultado da terapêutica com somatropina, mas factores de risco tais como obesidade (incluindo doentes com síndrome de Prader-Willi obesos), história familiar, tratamento com esteróides ou tolerância à glucose diminuída pré-existente, estavam presentes na maioria dos casos em que este facto ocorreu. Em doentes que já apresentem diabetes mellitus a terapêutica antidiabética pode necessitar de reajuste quando a somatropina é instituída.

Durante o tratamento com a somatropina verificou-se um aumento de conversão de T4 em T3, que pode originar uma redução da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. Em geral os níveis periféricos da hormona tiroideia permaneceram nos limites de referência para indivíduos saudáveis. Os efeitos da somatropina nos níveis da hormona tiroideia podem ter relevância clínica em doentes com hipotiroidismo subclínico. Pelo contrário, em doentes que recebem terapêutica de substituição com tiroxina, pode ocorrer hipertiroidismo ligeiro. É por isso fortemente aconselhado, avaliar a função tiroideia após o início do tratamento com somatropina e após ajustamento da dose.

Em caso de deficiência em hormona de crescimento secundária a terapêutica antitumoral, recomenda-se vigilância a sinais de recidiva da neoplasia.

Em doentes com perturbações endócrinas, incluindo a deficiência em hormona do crescimento, pode ocorrer mais frequentemente sub-luxação epifisária da anca do que na população em geral. Crianças que coxeiam durante o tratamento com a somatropina devem ser examinadas.

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para detecção de papiloedema. Caso se confirme o papiloedema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com a hormona do crescimento deve ser interrompido. Actualmente as evidências são insuficientes para aconselhar especificamente a continuação do tratamento com hormona de crescimento em doentes com hipertensão intracraniana resolvida. No entanto, a experiência clínica demonstrou que a reinstituição da terapêutica é possível frequentemente sem recorrência da hipertensão intracraniana. Se o tratamento

com a hormona do crescimento for restabelecido, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

A experiência em doentes com mais de 60 anos é limitada.

Nos doentes com a síndrome de Prader-Willi o tratamento deve ser sempre combinado com uma dieta restritiva em calorias.

A escoliose é frequente em doentes com síndrome de Prader-Willi. A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o crescimento rápido. Devem-se monitorizar sinais de escoliose durante o tratamento. No entanto, não se demonstrou que o tratamento com hormona de crescimento aumente a incidência ou a gravidade da escoliose.

A experiência com tratamentos prolongados em adultos e em doentes com síndrome de Prader-Willi é limitada.

Nas crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional devem-se excluir outras razões clínicas ou tratamentos que possam explicar a perturbação do crescimento, antes de se iniciar o tratamento.

Recomenda-se a determinação da insulina e glicémia em jejum nas crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional, antes do início do tratamento e anualmente após o seu início. Nos doentes com risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus (por exemplo, história familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, *acanthosis nigricans*), deve-se realizar o teste de tolerância à glucose oral. Em caso de detecção de diabetes, não se deve administrar a hormona de crescimento.

Recomenda-se que nas crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional se determine o nível de IGF-I antes do início do tratamento e duas vezes por ano após o seu início. Caso se detectem níveis de IGF-I em determinações sucessivas que excedam +2 DP, em relação à referência para a idade e estado pubertário, a razão IGF-I / IGFBP-3 pode ser tida em consideração como referência para ajuste da dose.

A experiência em iniciar o tratamento em doentes que nasceram pequenos para a idade gestacional e que estejam próximos do início da puberdade é limitada. Deste modo, não se recomenda o início do tratamento de doentes em idade próxima do início da puberdade. A experiência em doentes com a síndrome de Silver-Russel é limitada.

Parte do ganho em altura com hormona de crescimento obtido no tratamento de crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional pode perder-se, caso o tratamento seja suspenso antes de se atingir a altura final.

Na insuficiência renal crónica, a função renal deve estar abaixo dos 50% do valor normal antes de se instituir a terapêutica. Para verificar perturbações do crescimento, este deve ser avaliado durante o ano que precedeu a instituição da terapêutica. Durante este período, deve ter sido programado um tratamento conservador para a insuficiência renal (que inclui controlo da acidose, hiperparatiroidismo e estado nutricional), que deve ser mantido durante o tratamento.

O tratamento deve ser abandonado após o transplante renal.

Até à data, não estão disponíveis dados sobre a altura final de doentes com insuficiência renal crónica tratados com <Nome de fantasia>.

Os efeitos do <Nome de fantasia> na recuperação, foram estudados em dois ensaios clínicos controlados com placebo, que envolveram 522 doentes adultos em estado crítico, sofrendo de complicações conseqüentes a cirurgia de coração aberto, cirurgia abdominal, politraumatizados ou insuficientes respiratórios agudos. A mortalidade foi superior nos doentes tratados com 5,3 ou 8 mg de <Nome de fantasia> por dia, em comparação com os doentes que receberam placebo, 42% vs 19%. Com base nesta informação, este tipo de doentes não deve ser tratado com <Nome de fantasia>. Como não existe informação disponível sobre a segurança da terapêutica de substituição com a hormona de

crescimento nos doentes em estado crítico agudo, os benefícios do tratamento contínuo nesta situação, devem ser avaliados, em relação aos potenciais riscos envolvidos.

Em todos os doentes que evoluíram para um estado crítico agudo deste tipo, o possível benefício do tratamento com <Nome de fantasia> deve ser tido em consideração relativamente ao potencial risco envolvido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados de um estudo sobre interações feito em adultos com défice em hormona de crescimento, sugeriram que a administração de somatropina pode aumentar a depuração de compostos que se sabe serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A depuração de compostos metabolizados pelo citocromo P450 3A4 (i.e. esteróides sexuais, corticosteróides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode aumentar consideravelmente, resultando num baixo nível plasmático destes compostos. O significado clínico desta situação é desconhecido.

Ver também 4.4. no que respeita à diabetes mellitus e perturbações da tiróide e 4.2 no que respeita à terapêutica oral de substituição de estrogénios.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não há experiência clínica de administração do medicamento a mulheres grávidas. Os dados sobre experiências em animais são inconclusivos. O tratamento com <Nome de fantasia> deve ser interrompido se ocorrer uma gravidez.

Durante a gravidez normal os níveis de hormona de crescimento hipofisária, sofrem um decréscimo marcado após as 20 semanas de gestação, sendo quase inteiramente substituídos pela hormona de crescimento placentária cerca das 30 semanas. Assim sendo, é pouco provável que uma terapêutica contínua de substituição com somatropina seja necessária nas mulheres com deficiência em hormona de crescimento no terceiro trimestre de gravidez.

Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas é muito pouco provável que a proteína intacta seja absorvida através do tracto gastrointestinal do recém-nascido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se observaram efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os doentes com deficiência em hormona de crescimento são caracterizados por um défice no volume extracelular. Quando é iniciado o tratamento com somatropina este défice é rapidamente corrigido. Nos doentes adultos são comuns os efeitos adversos relacionados com a retenção de fluídos, tais como edema periférico, hipertonia das extremidades, artralgia, mialgia e parestesia. Em geral estes efeitos adversos são ligeiros a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e diminuem espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência destes efeitos adversos está relacionada com a dose administrada, com a idade dos doentes, e possivelmente, inversamente relacionada com a idade dos doentes no início da deficiência em hormona de crescimento. Nas crianças esses efeitos adversos são pouco comuns.

São comuns reacções cutâneas locais transitórias no local de injeção em crianças.

Registaram-se casos raros de diabetes mellitus tipo II.

Foram registados casos raros de hipertensão intracraniana benigna.

A síndrome do túnel cárpico é um efeito pouco comum entre adultos.

Em aproximadamente 1% dos doentes, a administração de somatropina deu origem à formação de anticorpos. A capacidade de ligação desses anticorpos é reduzida e não foram associadas alterações clínicas à sua formação.

Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos)

Muito raros (<1/10 000): Leucemia.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes (>1/100, <1/10): Formação de anticorpos.

Doenças endócrinas

Raras (>1/10 000, <1/1000): Diabetes mellitus tipo II.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes (>1/100, <1/10): Parestesia em adultos.

Pouco frequentes (>1/1000, <1/100): Síndrome do túnel cárpico em adultos; Parestesias em crianças.

Raras (>1/10 000, <1/1000): Hipertensão intracraniana benigna.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes (>1/100, <1/10): Reações cutâneas locais transitórias em crianças.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes (>1/100, <1/10): Nos adultos: hipertonia das extremidades, artralgia, mialgia.

Pouco frequentes (>1/1000, <1/100): Nas crianças: hipertonia das extremidades, artralgia, mialgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes (>1/100, <1/10): Edema periférico nos adultos.

Pouco frequentes (>1/1000, <1/100): Edema periférico nas crianças.

Foi referido que a somatropina reduz os níveis séricos de cortisol, possivelmente afectando as proteínas de transporte ou por aumento da depuração hepática. A relevância clínica destes resultados pode ser limitada. No entanto, deve-se otimizar a terapêutica de substituição por corticosteróides antes de dar início à terapêutica com <Nome de fantasia>.

Os casos de leucemia registados foram muito raros em crianças com deficiência em hormona de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à ocorrida nas crianças que não sofrem de deficiência em hormona de crescimento.

4.9 Sobredosagem

Não se registaram casos de sobredosagem ou de intoxicação.

A sobredosagem aguda pode dar origem inicialmente a hipoglicémia e subsequentemente a hiperglicémia. A sobredosagem crónica pode dar origem a sinais e sintomas idênticos aos efeitos conhecidos do excesso de hormona de crescimento humana.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: H01A C01

A somatropina é uma hormona metabólica potente de grande importância no metabolismo dos lípidos, dos hidratos de carbono e proteínas. Em crianças com hormona de crescimento endógena inadequada, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta a taxa de crescimento. Nos adultos, tal como nas crianças, a somatropina mantém uma composição orgânica normal, através do aumento da retenção de azoto e estimulação do crescimento do músculo esquelético, e através da mobilização

lipídica. O tecido adiposo visceral responde particularmente à somatropina. Além disso, a somatropina com o aumento da lipólise, diminui o aporte de triglicéridos aos locais de reserva lipídica do organismo. As concentrações séricas de IGF-I (factor-I de crescimento tipo insulina) e IGFBP3 (proteína-3 de ligação do factor de crescimento tipo insulina) são aumentadas pela somatropina. Por outro lado, foram demonstradas as seguintes funções:

- Metabolismo lipídico: A somatropina estimula os receptores hepáticos de LDL-colesterol e altera o perfil dos lípidos séricos e lipoproteínas. Em geral a administração de somatropina a doentes com deficiência em hormona de crescimento provoca reduções séricas de LDL e apolipoproteína B. Também se pode verificar uma redução sérica do colesterol total.
- Metabolismo dos hidratos de carbono: A somatropina aumenta a insulina, mas o valor da glicémia em jejum mantém-se inalterado. As crianças com hipopituitarismo por vezes sofrem de hipoglicémia em jejum. Esta situação melhora após tratamento com somatropina.
- Metabolismo mineral e da água: A deficiência em hormona de crescimento está associada à diminuição dos volumes plasmático e extracelular. Ambos aumentam rapidamente após o tratamento com somatropina. A somatropina induz a retenção do sódio, potássio e fósforo.
- Metabolismo ósseo: A somatropina estimula o “*turnover*” do osso esquelético. A administração prolongada de somatropina aos doentes com deficiência em hormona de crescimento com osteopénia, origina um aumento no conteúdo da massa mineral óssea e sua densidade nos locais de apoio do peso.
- Capacidade física: A força muscular e capacidade de exercício físico aumentam após um tratamento prolongado com somatropina. A somatropina aumenta também o débito cardíaco, mas o mecanismo tem de ser ainda clarificado. Uma diminuição na resistência vascular periférica pode contribuir para este efeito.

Nos ensaios clínicos realizados com crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional foram utilizadas para tratamento as doses de 0,033 e 0,067 mg/kg de peso corporal, por dia, até se atingir a altura final. Nos 56 doentes que foram tratados continuamente e que atingiram (aproximadamente) a altura final, a alteração média da altura em relação ao início do tratamento foi de +1,90 DP (0,033 mg/kg de peso corporal, por dia) e de +2,19 DP (0,067 mg/kg de peso corporal, por dia). Dados bibliográficos de crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional, não tratadas, e que não atingiram precocemente o crescimento espontâneo esperado, sugerem um crescimento tardio de 0,5 DP. Os dados de segurança a longo prazo são ainda limitados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade da somatropina administrada por via subcutânea é cerca de 80%, quer em indivíduos sãos, quer em doentes com deficiência em hormona de crescimento. Uma dose de 0,035 mg/kg de somatropina administrada por via subcutânea origina valores plasmáticos de $C_{máx}$ e $T_{máx}$ dentro dos limites de 13-35 ng/ml e 3-6 horas respectivamente.

Eliminação

A semi-vida média terminal da somatropina após a administração intravenosa em adultos com deficiência em hormona de crescimento é de cerca de 0,4 horas. Contudo, após administração subcutânea, são atingidas semi-vidas de 2-3 horas. A diferença observada é provavelmente devida à lenta absorção a partir do local de injeção, após administração subcutânea.

Sub-populações

A biodisponibilidade absoluta da somatropina parece ser semelhante em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino após administração subcutânea.

Informação sobre a farmacocinética da somatropina, é insuficiente ou incompleta em populações geriátricas e pediátricas, em diferentes raças e em doentes com insuficiências renal, hepática ou cardíaca.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram observados efeitos clínicos relevantes, em estudos de toxicidade geral, tolerância local e toxicidade na reprodução.

Estudos de genotoxicidade efectuados *in vitro* e *in vivo* sobre mutações genéticas e indução de aberrações cromossómicas, apresentaram resultados negativos.

Observou-se um aumento de fragilidade cromossómica num estudo *in vitro* em linfócitos colhidos em doentes após um tratamento prolongado com somatropina e seguido de adição de um fármaco radiomimético, a bleomicina. O significado clínico deste resultado não é claro.

Num outro estudo, não se verificou aumento de anomalias cromossómicas nos linfócitos de doentes que receberam uma terapêutica prolongada com somatropina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<Completar conforme adequado>

6.2 Incompatibilidades

<Completar conforme adequado>

6.3 Prazo de validade

<Completar conforme adequado>

6.4 Precauções especiais de conservação

<Completar conforme adequado>

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

<Completar conforme adequado>

6.6 Instruções de utilização e manipulação

<Completar conforme adequado>

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA RENOVAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO