

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

MIGARD 2,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de frovatriptano (sob a forma de succinato mono-hidratado)

Excipiente(s) com efeito conhecido: aproximadamente 100 mg de lactose por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo com inscrição "m" numa face e "2,5" na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento agudo da fase de cefaleias da enxaqueca com ou sem aura.
MIGARD está indicado em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

O frovatriptano deverá ser tomado logo que for possível após o início de uma crise de enxaqueca, mas também é eficaz se for tomado numa fase mais tardia. O frovatriptano não deve ser utilizado como profilaxia.

Se um doente não sentir qualquer alívio após a primeira dose de frovatriptano, não deve tomar uma segunda dose para a mesma crise, visto não ter obtido qualquer benefício.

O frovatriptano pode ser utilizado em crises subsequentes de enxaqueca.

Adultos (18 a 65 anos)

A dose recomendada é de 2,5 mg de frovatriptano.

Se a cefaleia reaparecer após um alívio inicial, pode ser tomada uma segunda dose desde que haja um intervalo de pelo menos 2 horas entre as duas doses.

A dose total diária não deve exceder 5 mg.

População pediátrica (com menos de 18 anos)

A segurança e eficácia de MIGARD em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Portanto, não se recomenda a sua utilização neste grupo etário. Não existem dados disponíveis.

Idosos (com mais de 65 anos)

Os dados sobre o frovatriptano em doentes com mais de 65 anos continuam limitados. Portanto, não se recomenda a sua utilização neste grupo de doentes.

Disfunção renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com disfunção renal (ver secção 5.2).

Disfunção hepática

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada (ver secção 5.2). O frovatriptano está contra-indicado em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.3).

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

4.3 Contraindicações

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes listados na secção 6.1.
- doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio, doença cardíaca isquémica, vasospasmo coronário (por exemplo, angina de Prinzmetal), doença vascular periférica e doentes apresentando sintomas ou sinais clínicos compatíveis com doença cardíaca isquémica.
- hipertensão grave ou moderadamente grave, hipertensão ligeira não controlada.
- acidente vascular cerebral anterior (AVC) ou acidente isquémico transitório (AIT).
- disfunção hepática grave (grau C de Child-Pugh).
- administração concomitante de frovatriptano com ergotamina ou derivados da ergotamina (incluindo metisergide) ou com outros agonistas dos recetores da 5-hidroxitriptamina (5-HT₁).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O frovatriptano só deve ser utilizado nos casos em que o diagnóstico de enxaqueca foi completamente estabelecido.

O frovatriptano não está indicado no tratamento da enxaqueca hemipléctica, basilar ou oftalmopléctica.

Como com os outros tratamentos de crises de enxaqueca, antes de se tratar a cefaleia em doentes sem um diagnóstico prévio de enxaqueca ou em doentes com enxaqueca que apresentam sintomas atípicos, é necessário excluir outras patologias neurológicas, potencialmente graves. Deve salientar-se que os doentes com enxaqueca apresentam um risco acrescido de aparecimento de certos acidentes vasculares cerebrais (por exemplo: AVC ou AIT).

Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia do frovatriptano administrado durante a fase de aura de uma crise, antes do início das cefaleias.

Como com os outros agonistas dos recetores da 5-HT₁, o frovatriptano não deve ser administrado a doentes com fatores de risco de arteriopatía coronária, incluindo aqueles doentes que são grandes fumadores ou os doentes sujeitos a tratamento de substituição com nicotina, sem uma avaliação cardiovascular prévia (ver secção 4.3). Deve prestar-se atenção especial a mulheres em pós-menopausa e homens com mais de 40 anos com estes fatores de risco.

Contudo, a avaliação cardiovascular pode não identificar todos os doentes com uma doença cardiovascular. Em casos muito raros, ocorreram reações cardíacas graves em doentes sem doença cardiovascular subjacente quando foram administrados agonistas dos recetores da 5-HT₁.

A administração de frovatriptano pode estar associada a sintomas transitórios incluindo dor torácica e sensação de aperto que podem ser intensas e estenderem-se até à garganta (ver secção 4.8).

Caso se considere que a sintomatologia é indicativa de cardiopatía isquémica, não deve ser administrada nenhuma dose adicional de frovatriptano e devem ser efetuados os exames apropriados.

Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas iniciais de reações de hipersensibilidade incluindo alterações cutâneas, angioedema e anafilaxia (ver secção 4.8). Em caso de reações alérgicas/reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com frovatriptano deve ser interrompido imediatamente e não deve ser administrado novamente.

Recomenda-se que se aguarde 24 horas após a administração de frovatriptano, antes de se administrar um medicamento à base de ergotamina. Deve respeitar-se um intervalo pelo menos de 24 horas após a administração de um medicamento à base de ergotamina antes de se administrar frovatriptano (ver secções 4.3 e 4.5).

Em caso de utilização demasiado frequente (administração repetida durante vários dias consecutivos correspondente a uma incorreta utilização do medicamento), a substância ativa pode acumular-se dando origem a um aumento dos efeitos indesejáveis.

O uso prolongado de qualquer tipo de medicamento analgésico para o tratamento de cefaleias pode agravá-las. Em caso de suspeita ou ocorrência desta situação deverá obter-se aconselhamento médico e suspender-se o tratamento. Deve considerar-se a possibilidade de cefaleia por uso excessivo do medicamento em doentes que apresentem cefaleias frequentes ou diárias apesar do (ou devido ao) uso regular de medicamentos para as cefaleias.

Não exceder a dose recomendada de frovatriptano.

Os efeitos indesejáveis podem ser mais frequentes durante o uso concomitante de triptanos (5HT agonistas) e preparações à base de plantas contendo erva de S. João (hipericão, *Hypericum perforatum*).

Este medicamento contém lactose, portanto doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

CONTRAINDICAÇÕES DO USO CONCOMITANTE DE:

Ergotamina e derivados da ergotamina (incluindo o metisergide) e outros agonistas dos recetores da 5 HT1:

Risco de hipertensão e de vasoconstrição arterial coronária resultante da potenciação dos efeitos vasoconstritores quando da utilização concomitante na mesma crise de enxaqueca (ver 4.3 Contraindicações).

Os efeitos podem ser aditivos. Recomenda-se que se aguarde pelo menos 24 horas após a administração de um medicamento à base de ergotamina antes de se administrar frovatriptano. Recomenda-se, reciprocamente, que se aguarde 24 horas após a administração de frovatriptano, antes de se administrar um medicamento à base de ergotamina (ver secção 4.4).

USO CONCOMITANTE NÃO RECOMENDADO:

Inibidores da monoaminoxidase

O frovatriptano não é um substrato da MAO-A, no entanto, não pode ser excluído um potencial risco de síndrome serotoninérgica ou de hipertensão (ver secção 5.2).

USO CONCOMITANTE QUE REQUER PRECAUÇÃO:

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)

Risco potencial de hipertensão, de vasoconstrição coronária ou de síndrome serotoninérgica.

A adesão rigorosa à dose recomendada é um fator essencial para a prevenção deste síndrome.

Metilergometrina

Risco de hipertensão e de constrição arterial coronária.

Fluvoxamina

A fluvoxamina é um potente inibidor do citocromo CYP1A2 e está demonstrado que aumenta os níveis sanguíneos de frovatriptano em 27-49%.

Contraceptivos orais

As concentrações do frovatriptano foram cerca de 30% mais elevadas nas mulheres que estavam a tomar contraceptivos orais que nas mulheres que não tomavam. Não foi descrito aumento de incidência no perfil de reações adversas.

Hypericum perforatum (erva de S. João, hipericão) (via oral)

Tal como com os outros triptanos o risco de ocorrência de síndrome serotoninérgica pode estar aumentado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem ou existem dados limitados sobre o uso de frovatriptano em mulheres grávidas.

Os estudos conduzidos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco no ser humano é desconhecido. MIGARD não está recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não usem contraceção, a não ser que claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se o frovatriptano/metabolitos são excretados no leite humano. O frovatriptano e/ou os seus metabolitos são excretados no leite de ratos lactantes atingindo uma concentração máxima no leite quatro vezes superior à observada no sangue.

Não pode ser excluído um risco para a amamentação de recém-nascidos/crianças. MIGARD não está recomendado durante a amamentação, a não ser que claramente necessário. Nesta situação, deve ser estabelecido um intervalo de 24 horas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito do frovatriptano na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Uma crise de enxaqueca ou o tratamento com frovatriptano podem causar sonolência. Recomenda-se que os doentes sejam advertidos para avaliarem a sua capacidade de execução de tarefas complexas, como conduzir, durante a crise de enxaqueca ou a seguir à administração de frovatriptano.

4.8 Efeitos indesejáveis

Administrou-se frovatriptano a cerca de 2700 doentes na dose recomendada de 2,5 mg e os efeitos indesejáveis mais comuns (< 10%) são tonturas, fadiga, parestesias, cefaleias e rubores vasculares. Os efeitos indesejáveis descritos nos ensaios clínicos com frovatriptano foram transitórios, geralmente ligeiros a moderados e resolveram-se espontaneamente. Alguns dos sintomas referidos como efeitos indesejáveis podem estar associados aos sintomas da enxaqueca.

O quadro seguinte mostra todas as reações adversas que estão consideradas como relacionadas com o tratamento com 2,5 mg de frovatriptano, tendo mostrado uma maior incidência que com o placebo nos 4 ensaios controlados com placebo. Estão listadas por ordem decrescente de incidência por órgão - sistema. As reações adversas recolhidas durante a experiência pós-comercialização estão assinaladas com um asterisco *

Classes de Sistemas de órgãos	Frequentes > 1/100 < 1/10	Pouco frequentes > 1/1000 < 1/100	Raros > 1/10 000 < 1/1000	Desconhecidos (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia	
Doenças do sistema imunitário				Reações de hipersensibilidade* (incluindo afeções cutâneas, angiedema e anafilaxia)
Doenças do metabolismo e da nutrição		Desidratação	Hipoglicemia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, insónia, estado confusional nervosismo, agitação, depressão, despersonalização	Pesadelos, perturbação da personalidade	

Doenças do sistema nervoso	Tonturas, parestesias cefaleias, sonolência, disestesias, hipoestesias	Disgeusia tremor, dificuldade de concentração, letargia, hiperestesia, sedação, vertigens, contracções musculares involuntárias	Amnésia, hipertonia, hipotonia, hiporreflexia descoordenação motora	
Afeções oculares	Perturbações visuais	Dor ocular, irritação ocular, fotofobia	Cegueira nocturna	
Afeções do ouvido e do labirinto		acufenos, dor de ouvido	Desconforto no ouvido, doença do ouvido, prurido no	

			ouvido, hiperacúsia	
Cardiopatias		Palpitações, taquicardia	Bradycardia	Enfarte do miocárdio*, Arterioespa s mo coronário
Vasculopatias	Rubores	Arrefecimento das extremidades, hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Aperto na garganta	rinite, sinusite, dor laringofarínge a	Epistaxis, Soluços, hiperventilaçã o, alterações respiratórias, irritação da garganta	
Doenças gastrointestin ais	Náuseas, xerostomia, dispepsia, dor abdominal	Diarreia, disfagia, flatulência, desconforto gástrico, distensão abdominal	Obstipação, eructação, refluxo gastroesofágic o, síndrome do cólón irritável bolhas labiais, dor labial, espasmo esofágico, ulceração da mucosa oral, úlceras pépticas, dor nas glândulas salivares, estomatite, dor de dentes	

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Hiperhidrose	Prurido	Eritema, piloerecção, púrpura, urticária	
Afeções musculoesqu eléticas e dos tecidos conjuntivos		Rigidez musculoesque lética, dor musculoesque lética, dor nas extremidades,		

		dor nas costas, artralgia,		
Doenças renais e urinárias		Polaquiúria, poliúria.	Noctúria, dor renal	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Desconforto mamário	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga, desconforto torácico	Dor torácica, sensação de calor, intolerância ao calor, dor, astenia, sede, apatia, aumento de energia, mal-estar geral	Pirexia	
Exames complementares de diagnóstico			Aumento da bilirrubinémia, diminuição da calcémia, valores anormais da urina	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Picada, mordedura	

Em dois ensaios clínicos abertos de longa duração, os efeitos observados não foram diferentes dos listados acima.

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

Existem dados limitados sobre a sobredosagem com comprimidos de frovatriptano. A dose oral única máxima de frovatriptano administrada a doentes de ambos os sexos com enxaqueca foi de 40 mg (16 vezes a dose clínica recomendada de 2,5 mg) e a dose única máxima administrada a indivíduos saudáveis do sexo masculino foi de 100 mg (40 vezes a dose clínica recomendada). As duas doses não foram associadas a efeitos secundários diferentes dos mencionados na secção 4.8. Contudo, no período de pós-comercialização, um caso grave de vasospasmo coronário foi notificado, após a toma de 4 vezes a dose recomendada de frovatriptano em três dias consecutivos, num doente a fazer tratamento profilático da enxaqueca com um antidepressor tricíclico. O doente recuperou.

Não existe um antídoto específico para o frovatriptano. A semi-vida de eliminação do frovatriptano é aproximadamente de 26 horas (ver secção 5.2).

Desconhecem-se quais são os efeitos da hemodiálise ou da diálise peritoneal sobre as concentrações plasmáticas de frovatriptano.

Tratamento

Em caso de sobredosagem com frovatriptano, o doente deve ser rigorosamente monitorizado durante pelo menos 48 horas e deve-lhe ser administrado o tratamento sintomático necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.11 – Sistema Nervoso Central. Medicamentos usados na enxaqueca.
Código ATC: N02C C07

O frovatriptano é um agonista seletivo dos recetores da 5-HT, apresentando elevada afinidade para os locais de ligação da 5-HT_{1B} e da 5-HT_{1D} em ensaios com radioligandos e possui efeitos agonistas potentes a nível dos recetores da 5-HT_{1B} e da 5-HT_{1D} em bioensaios funcionais. Apresenta uma seletividade acentuada para os recetores da 5-HT_{1B/1D} e não tem afinidade significativa para os recetores da 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, α -adrenérgicos ou da histamina. O frovatriptano não tem uma afinidade significativa para os locais de ligação das benzodiazepinas.

O frovatriptano parece atuar seletivamente a nível das artérias intracranianas extracerebrais, inibindo a dilatação excessiva destes vasos na enxaqueca. Em concentrações clinicamente relevantes, o frovatriptano produziu uma constrição das artérias cerebrais humanas isoladas tendo pouco ou nenhum efeito nas artérias coronárias humanas isoladas.

A eficácia clínica do frovatriptano no tratamento da cefaleia da enxaqueca e dos sintomas associados foi investigada em três estudos multicêntricos, controlados com placebo. Nestes estudos, a resposta à cefaleia obtida com frovatriptano 2,5 mg, foi consistentemente superior à do placebo após 2 e 4 horas de administração e em tempo de 1ª resposta.

O alívio da dor (passagem de uma cefaleia moderada a intensa a uma cefaleia ligeira a ausente) após 2 horas foi de 37-46% com o frovatriptano e de 21-27% com o placebo.

O alívio total da dor após 2 horas foi de 9-14% com o frovatriptano e de 2-3% com o placebo. A eficácia máxima do frovatriptano é atingida em 4 horas.

Num estudo clínico, comparando o frovatriptano na dose de 2,5 mg com o sumatriptano na dose de 100 mg, a eficácia do frovatriptano 2,5 mg foi ligeiramente inferior à do sumatriptano na dose de 100 mg, às 2 e às 4 horas. A frequência dos acontecimentos adversos foi ligeiramente mais baixa com o frovatriptano 2,5 mg comparativamente ao sumatriptano 100 mg. Não foi realizado nenhum estudo comparativo entre frovatriptano 2,5 mg e sumatriptano 50 mg.

Nos idosos saudáveis, observaram-se em alguns indivíduos ligeiras alterações transitórias da tensão arterial sistólica (dentro dos limites normais) após uma dose única oral de frovatriptano 2,5 mg.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração de uma dose única oral de 2,5 mg a indivíduos saudáveis, a média da concentração sanguínea máxima de frovatriptano (C_{max}), atingida entre 2 a 4 horas, foi de 4,2 ng/ml no sexo masculino e de 7,0 ng/ml no sexo feminino. A média da área sob a curva (AUC) foi de 42,9 e de 94,0 ngh/ml, respetivamente, no sexo masculino e feminino.

A biodisponibilidade oral foi de 22% nos homens e de 30% nas mulheres. A farmacocinética do frovatriptano foi similar quer nos indivíduos saudáveis quer nos doentes com enxaqueca, não se tendo verificado diferenças nos parâmetros farmacocinéticos nos doentes durante a crise ou no intervalo das crises de enxaqueca.

O frovatriptano apresenta geralmente uma farmacocinética linear para o intervalo das doses utilizadas nos estudos clínicos (de 1 mg a 40 mg).

Os alimentos não tiveram efeito significativo na biodisponibilidade do frovatriptano, mas retardaram ligeiramente o t_{max} em aproximadamente 1 hora.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio do frovatriptano após administração intravenosa de 0,8 mg foi de 4,2 l/kg no sexo masculino e de 3,0 l/kg no sexo feminino. A ligação do frovatriptano às proteínas séricas é baixa (aproximadamente de 15%). A ligação reversível aos glóbulos vermelhos no ponto de equilíbrio é de aproximadamente de 60%, sem diferenças entre ambos os sexos. A relação entre sangue/plasma foi cerca de 2:1 no equilíbrio.

Biotransformação

Após administração oral de frovatriptano radiomarcado na dose de 2,5 mg a indivíduos saudáveis do sexo masculino, 32% da dose foi recuperada na urina e 62% nas fezes. Os compostos radiomarcados excretados na urina consistiram em frovatriptano inalterado, hidroxí-frovatriptano, N-acetil-frovatriptano desmetilado, N-acetil-hidroxí-

frovatriptano desmetilado e frovatriptano desmetilado, juntamente com outros metabolitos menos importantes. O frovatriptano desmetilado apresenta uma afinidade cerca de 3 vezes inferior para os recetores da 5-HT₁ que o frovatriptano. O N-acetil-frovatriptano desmetilado apresenta uma afinidade insignificante para os recetores da 5-HT₁. A atividade dos outros metabolitos não foi estudada.

Os resultados de estudos in vitro mostraram que o CYP1A2 é a isoenzima do citocromo P450 principalmente envolvida no metabolismo do frovatriptano. O frovatriptano não inibe nem induz o CYP1A2 in vitro.

O frovatriptano não é um inibidor das enzimas monoaminoxidases (MAO) ou das isoenzimas do citocromo P450 pelo que tem baixo potencial para as interacções medicamentosas (ver secção 4.5). O frovatriptano não é um substrato das monoaminoxidases (MAO).

Eliminação

A eliminação do frovatriptano é bifásica com uma fase de distribuição entre 2 e 6 horas. A depuração sistémica média foi de 216 e de 132 ml/min, respetivamente no sexo masculino e feminino. A depuração renal atingiu 38% (82 ml/min) e 49% (65 ml/min) da depuração total, respetivamente, no sexo masculino e no sexo feminino. A semi-vida de eliminação terminal é cerca de 26 horas, independentemente do sexo dos indivíduos, no entanto, a fase terminal de eliminação apenas se torna dominante após 12 horas aproximadamente.

Género

Os valores da AUC e da C_{max} do frovatriptano são mais baixos (cerca de 50%) no sexo masculino que no sexo feminino. Isto é devido, em parte, à utilização concomitante de contraceptivos orais. Com base nos dados de eficácia ou de segurança obtidos com uma dose única de 2,5 mg de frovatriptano, não são necessários ajustes posológicos no que respeita ao género (ver secção 4.2).

Idosos

Em indivíduos saudáveis idosos (65 a 77 anos), a AUC está aumentada em 73% no sexo masculino e em 22% no sexo feminino em comparação com indivíduos mais jovens (18 a 37 anos). Não existe qualquer diferença no t_{max} ou na t_{1/2} entre os dois tipos de população (ver secção 4.2).

Disfunção renal

A exposição sistémica ao frovatriptano bem como a semi-vida de eliminação não são significativamente diferentes em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino com disfunção renal (depuração da creatinina de 16 – 73 ml/min), em comparação com indivíduos saudáveis.

Disfunção hepática

Após administração oral a indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino com idades entre os 44 e os 57 anos, com disfunção hepática ligeira a moderada (graus A e B de Child-Pugh), as concentrações sanguíneas médias de frovatriptano permaneceram nos limites observados nos indivíduos jovens e nos idosos saudáveis. Não existem dados experimentais clínicos nem farmacocinéticos em indivíduos com disfunção hepática grave (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Durante os estudos de toxicidade após administração única ou repetida, os efeitos pré-clínicos só foram observados em níveis de exposição elevados relativamente à exposição máxima no homem.

Os estudos padrão de genotoxicidade não revelaram um potencial genotóxico clinicamente relevante do frovatriptano.

O frovatriptano apresentou toxicidade fetal nos ratos, mas a toxicidade fetal em coelhos só foi observada com níveis de dose tóxica para as mães.

O frovatriptano não foi potencialmente carcinogénico nos estudos padrão de carcinogenicidade efetuados em roedores e murganhos p53 (+/-) com exposições consideravelmente mais elevadas que as previstas para os humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose anidra

Celulose microcristalina

Sílica coloidal anidra

Carboximetilamido de sódio (tipo A)

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

OPADRY branco:

Hipromelose (E 464)

Dióxido de titânio (E 171)

Lactose anidra

Macrogol 3000

Triacetina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de blisters de PVC/PE/PVDC//Alumínio com 1, 2, 3, 4, 6 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.
1, Avenue de la Gare
L - 1611 LUXEMBURGO

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4908687 - 1 comprimido, 2,5 mg, blisters de PVC/PE/PVDC//Alumínio
N.º de registo: 3900081 - 2 comprimidos, 2,5 mg, blisters de PVC/PE/PVDC//Alumínio
N.º de registo: 3900180 - 3 comprimidos, 2,5 mg, blisters de PVC/PE/PVDC//Alumínio
N.º de registo: 3900289 - 4 comprimidos, 2,5 mg, blisters de PVC/PE/PVDC//Alumínio
N.º de registo: 3900388 - 6 comprimidos, 2,5 mg, blisters de PVC/PE/PVDC//Alumínio
N.º de registo: 3900487 - 12 comprimidos, 2,5 mg, blisters de PVC/PE/PVDC//Alumínio

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

Data da primeira autorização: 05 Março 2002
Data da última renovação: 12 Novembro 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO