

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Prednifalmina 2,5 mg/g + 10 mg/g Pomada oftálmica

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de pomada oftálmica contém 2,5 mg/g Prednisolona e 10 mg/g de Cloranfenicol

Excipientes:

Lanolina: 100 mg/g

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada oftálmica.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Prednifalmina, pomada oftálmica, está indicada no tratamento tópico das infeções oculares causadas por microorganismos sensíveis ao cloranfenicol e que requerem a associação de um corticosteroide, para alívio da inflamação que acompanha a infecção ocular. Tais infeções incluem as conjuntivites alérgicas associadas a conjuntivites bacterianas crónicas; queratites marginais secundárias a uma infecção estafilocócica e blefaroconjuntivites. Prednifalmina está também indicada em casos selecionados de inflamação pós-operatória.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Uso oftálmico.

**POSOLOGIA:** A posologia aconselhada é, em média, três a quatro aplicações diárias. Assim que se obtenha uma resposta favorável, o número de aplicações deve ser reduzido, inicialmente, para duas, e depois para uma aplicação diária.

**MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** O modo de administração, consiste em aplicar uma pequena quantidade de Prednifalmina, pomada oftálmica, no fundo do saco conjuntival

do(s) olho(s) afetado(s). Aquando da primeira aplicação convém rejeitar a pequena porção de pomada em contacto com a tampa. Evitar o contacto da bisnaga com o olho.

**DURAÇÃO DO TRATAMENTO:** Dada a acção do cloranfenicol ser predominantemente bacteriostática, a terapêutica deve ser continuada até, pelo menos, 48 horas após a cura ser confirmada.

No caso de persistência ou agravamento dos sintomas dever-se-á consultar um médico.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A Prednifalmina, pomada oftálmica, está contraindicada:

- Em crianças com menos de seis meses de idade;
- Em pacientes com antecedentes de insuficiência medular;
- Queratite aguda superficial causada por Herpes simplex;
- Doenças das estruturas oculares devidas a fungos;
- Doenças da córnea e da conjuntiva de origem viral (vacinia, varicela e outras);
- Tuberculose ocular.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prednifalmina, pomada oftálmica não deve ser utilizada de forma prolongada e/ou em tratamentos repetidos e frequentes dado que nessas condições pode favorecer:

- O aparecimento de aplasias medulares e discrasias sanguíneas (anemia aplástica, anemia hipoplástica, neutropénia, trombocitopénia e granulocitopénia);
- Desequilíbrios da flora local, permitindo o crescimento de microorganismos não susceptíveis, como os fungos.
- superinfecção.

Na presença de ulceração persistente da córnea deve-se suspeitar de uma invasão fúngica.

O uso prolongado e excessivo de corticosteróides tópicos pode inibir a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, causando insuficiência supra-renal secundária e atraso de crescimento, sobretudo em crianças pequenas. A aplicação a nível ocular, a longo prazo, pode causar cataratas ou glaucoma.

No caso de tratamento prolongado, recomenda-se vigiar a pressão intra-ocular.

Caso ocorra superinfecção, sinais de hipersensibilidade ou persista uma irritação, o tratamento com Prednifalmina deve ser suspenso e instituída a terapêutica adequada.

Os doentes com história clínica envolvendo queratites devidas a Herpes simplex deverão ser tratados com precaução, assim como os doentes com história familiar ou pessoal de discrasias sanguíneas.

Recomenda-se que indivíduos que estão a fazer, concomitantemente, tratamento com outro(s) colírio(s)/pomada(s) oftálmica(s), com substâncias ativas diferentes, aguardem 15 minutos de intervalo entre as aplicações.

Evitar a terapêutica concomitante com medicamentos que produzem depressão medular.

O uso prolongado da Prednifalmina, pomada oftálmica, é um fator de risco ao aparecimento de mielodisplasias, embora este risco esteja maximizado na administração sistémica do cloranfenicol.

Prednifalmina contém lanolina. Pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O cloranfenicol inibe de forma irreversível as enzimas microsossomais hepáticas, como o citocromo P450, e por conseguinte, pode prolongar a semi-vida dos medicamentos que são metabolizados por este sistema. Entre estes medicamentos estão o dicumarol, a fenitoína, a clorpropamida e a tolbutamida.

Da mesma forma, outros medicamentos podem alterar a eliminação do cloranfenicol. A administração crónica de fenobarbital ou a administração aguda de rifampicina encurta a semi-vida do antibiótico, presumivelmente por indução enzimática e pode resultar em níveis subterapêuticos do medicamento.

Existe a possibilidade de antagonismo do cloranfenicol e outros agentes antimicrobianos, em particular  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos.

Em caso de absorção sistémica significativa, o metabolismo dos glucocorticóides é acelerado pelos barbitúricos e rifampicina. A administração concomitante de glucocorticóides e salicilatos pode reduzir os níveis séricos dos salicilatos. A administração de glucocorticóides pode aumentar a necessidade de ajustes na terapêutica da insulina, fármacos hipoglicemiantes, ou fármacos hipertensivos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A segurança da administração tópica ocular do cloranfenicol e da prednisolona durante a gravidez e aleitamento não está totalmente estabelecida.

O seu uso, deverá ser controlado diretamente pelo médico, que deve avaliar a razão benefício/risco mais favorável para cada caso.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A Prednifalmina, pomada oftálmica, habitualmente, não interfere com a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No caso de ocorrer perturbação da visão, nos momentos que se seguem à aplicação da pomada, os pacientes não deverão conduzir nem utilizar máquinas enquanto esta persistir.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis estão listados por classes de sistemas de órgãos e frequência. A frequência dos efeitos indesejáveis foi definida como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados.

As seguintes frequências estão estimadas para as doses Prednifalmina recomendadas, de acordo com a indicação e formulação.

##### Afeções oculares

Pouco frequentes: perturbação da visão, glaucoma, lesão do nervo óptico, defeitos na acuidade e campo visual, formação de catarata subcapsular posterior, infeção ocular secundária por germes patogénicos (incluindo Herpes simplex) e, perfuração do globo ocular

Raros: sensação transitória de ardor ou picada, aumento da pressão intra-ocular.

##### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: reação alérgica local, sob a forma de conjuntivite de contacto, prurido ou sensação de queimadura, edema angioneurótico, urticária, dermatites vesicular e maculopapular.

##### 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 através do:

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)

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Nas doses terapêuticas recomendadas, a Prednifalmina, pomada oftálmica, é, geralmente, bem tolerada. Na eventualidade de ocorrer sobredosagem pela aplicação de elevadas quantidades, frequência de aplicação, duração do tratamento, ou pela ingestão acidental poderão surgir as seguintes complicações: náuseas, vômitos, paladar desagradável, diarreia, irritação perineal, visão turva, parestesias digitais, perda simétrica de células ganglionares da retina, atrofia do nervo óptico, complicações hematológicas, supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e atraso de crescimento, sobretudo em crianças pequenas. Na eventualidade desta situação ocorrer deve ser imediatamente suspenso o tratamento e procurada assistência médica / hospitalar.

Tratamento: Está indicada uma terapêutica sintomática apropriada. Se necessário corrigir o desequilíbrio electrolítico.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico:

15.1.1 Medicamentos Usados em Afeções Oculares. Anti-infecciosos tópicos. Antibacterianos.

15.2.1 Medicamentos Usados em Afeções Oculares. Anti-inflamatórios. Corticosteroides.

Código ATC: S01CA02

A Prednifalmina é uma pomada oftálmica estéril que associa a ação anti-inflamatória da prednisolona ao efeito antimicrobiano do cloranfenicol.

O cloranfenicol é um antibiótico de largo espectro, com atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, Rickettsias, alguns vírus e espiroquetas. A sua atividade principal é bacteriostática, embora possua atividade bactericida, para certas espécies, tal como *H. Influenzae*.

O cloranfenicol inibe a síntese proteica em bactérias e em menor grau, em células eucarióticas. A substância penetra rapidamente nas células bacterianas, provavelmente por um processo de difusão facilitada. O cloranfenicol actua fundamentalmente por ligação reversível com a subunidade ribossómica 50 S (próximo do local de ação dos antibióticos macrólidos e da clindamicina, a qual é inibida de forma competitiva). Embora a ligação do RNAt ao codão do local de reconhecimento da subunidade ribossómica 30 S não seja modificada, parece que o fármaco impede a ligação da extremidade contendo aminoácido do RNAt aminoacil ao local receptor na subunidade ribossómica 50 S. A interação entre a peptidiltransferase e o seu substrato aminoácido não se realiza e a formação da ligação peptídica é inibida.

O cloranfenicol pode, também, inibir a síntese proteica mitocondrial em células de mamíferos, talvez porque os ribossomas mitocondriais se assemelhem mais aos ribossomas bacterianos (ambos são 70 S) que aos ribossomas citoplasmáticos 80 S das células de mamíferos. As células eritropoiéticas de mamíferos parecem ser particularmente sensíveis ao fármaco.

A resistência das bactérias gram-negativas ao cloranfenicol é provocada pela presença de um plasmídeo adquirido por conjugação e deve-se à presença de uma acetiltransferase específica que inativa o fármaco. Os derivados acetilados do cloranfenicol não conseguem ligar-se aos ribossomas bacterianos. As estirpes de *H. Influenzae* que são resistentes ao cloranfenicol contêm plasmídeos que não apenas codificam a produção de acetiltransferase, mas invariavelmente também a resistência às tetraciclinas; elas também podem codificar uma  $\beta$ -lactamase que é mediadora da resistência à ampicilina. Embora a resistência ao cloranfenicol em geral seja decorrente da acetilação do fármaco, também foram relatados casos de diminuição da permeabilidade dos microorganismos (encontrada em *E. Coli* e *Pseudomonas*) e mutação de insensibilidade ribossômica.

O córtex da supra-renal sintetiza duas classes de esteróides: os corticosteroides (glucocorticóides e mineralocorticoides), que possuem 21 átomos de carbono e, os androgénios, que apresentam 19. Historicamente, as acções dos corticosteroides foram descritas como glucocorticoides (reguladoras do metabolismo de carbono) e mineralocorticoides (reguladoras do equilíbrio electrolítico). Os corticosteroides da supra-renal diferem nas suas actividades glucocorticoides e mineralocorticóides relativas. Em seres humanos, a hidrocortisona (cortisol) é o principal glucocorticoide, enquanto a aldosterona é o principal mineralocorticoide.

As modificações químicas na molécula do cortisol geraram derivados com maiores diferenciações nas actividades glucocorticoide e mineralocorticoide; para inúmeros glucocorticoides sintéticos, os efeitos sobre os electrólitos são mínimos, mesmo com o emprego das doses mais elevadas. Além disso, estas modificações levaram a derivados com maiores potências e com duração de acção mais prolongada. Um vasto grupo de diferentes preparações esteróides está, portanto, disponível para uso oral, parenteral e tópico. No entanto, como os efeitos anti-inflamatório e metabólico dos glucocorticoides são mediados pelo mesmo recetor de glucocorticoide, os vários derivados não diferenciam efetivamente os efeitos anti-inflamatórios dos efeitos sobre os metabolismos de carbono, proteínas e lípidios ou dos efeitos supressores sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA).

As alterações na estrutura química podem gerar modificações na especificidade e/ou potência, como decorrência de alterações na afinidade e na actividade intrínseca nos receptores de corticosteróides, alterações na absorção, ligação às proteínas, taxa de transformação metabólica, taxa de excreção ou permeabilidade da membrana.

A prednisolona é um glucocorticoide com actividade anti-inflamatória superior à da hidrocortisona.

A aplicação tópica no olho de um corticosteróide origina muitas vezes um alívio rápido da dor e da fotofobia, particularmente em situações de lesão da córnea. Acredita-se que este efeito será mais devido à ação anti-inflamatória do que devido a um efeito analgésico específico. Outros aspetos do processo inflamatório, tal como a hiperemia, a infiltração celular, a vascularização e a proliferação fibroblástica, também estão suprimidos.

O mecanismo de ação anti-inflamatória dos corticosteroides é pouco conhecido. Parece evitarem as respostas inflamatórias generalizadas, independentemente da natureza do estímulo nocivo, seja este químico, mecânico ou imunológico. Os corticosteroides não curam as reações inflamatórias; suprimem os sinais e sintomas da inflamação, como edema, vermelhidão, calor e dilatação capilar local.

Os esteróides anti-inflamatórios inibem o edema, a deposição de fibrina, a dilatação capilar, a migração leucocitária da resposta inflamatória aguda, bem como a proliferação capilar, deposição de colagénio e formação de escaras. Os corticosteroides e os seus derivados são susceptíveis de produzirem um aumento da pressão intra-ocular.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O cloranfenicol é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal após administração oral, distribui-se por todos o organismo, originando uma concentração no fluído cerebrospinal de cerca de 50% da concentração sanguínea. Uma dose única de cloranfenicol a 1% em pomada oftálmica produz concentrações no humor aquoso de cerca de 2 µg/ml às 2 horas, decrescendo para 1 µg/ml ao fim de 4 horas; aplicações repetidas com intervalos de 15 minutos podem originar concentrações superiores a 77 µg/ml.

O cloranfenicol apresenta uma semi-vida plasmática de 2 a 5 horas, um volume de distribuição de cerca de 0,5 a 1 litro/Kg, uma eliminação plasmática de 4 ml/minuto/Kg, e a sua ligação às proteínas do plasma é de cerca de 40 a 60%.

Os glucocorticóides são absorvidos a nível sistémico a partir dos locais de administração local, como os espaços sinoviais, o saco conjuntival (absorvidos pelo humor aquoso), a pele e o tracto respiratório. Após aplicação ocular, a prednisolona é absorvida pelo humor aquoso e poderá ocorrer absorção sistémica. Após a absorção, 90% ou mais do cortisol no plasma liga-se, de maneira reversível, às proteínas em circunstâncias normais. Apenas a fracção livre dos corticosteróides pode penetrar nas células para mediar os efeitos. Duas proteínas plasmáticas contribuem para quase a totalidade da capacidade de ligação dos esteróides: a globulina de fixação de corticosteroide (CBG; também chamada de transcortina), e a albumina. A CBG é uma  $\alpha$ -globulina secretada pelo fígado, a qual apresenta alta afinidade para esteroides, mas relativamente baixa capacidade de fixação, enquanto a albumina, também produzida pelo fígado, possui baixa afinidade, porém grande capacidade de fixação. Em concentrações normais ou baixas de corticosteroides, a maior parte da hormona está ligada à proteína.

Em concentrações maiores, a capacidade de fixação à proteína é superada, sendo que uma fração significativamente maior do esteroide existe no estado livre.

Os corticosteróides competem entre si pelos locais de fixação na CBG. A CBG apresenta afinidade relativamente alta para o cortisol e a maioria dos seus congêneres sintéticos, com baixa afinidade para a aldosterona e metabolitos esteróides conjugados a glicuronídeos; desta forma, a maioria destes últimos esteróides são encontrados na forma livre.

Durante a gestação ou tratamento com estrogénio, a CBG, o cortisol plasmático total e o cortisol livre aumentam em várias vezes. O significado fisiológico destas alterações ainda não foi estabelecido.

Todos os esteróides adrenocorticais biologicamente ativos e seus congêneres sintéticos apresentam uma dupla ligação na posição C4, C5 e um grupo cetona em C3. Como regra geral, o metabolismo das hormonas esteroides envolve adições sequenciais de átomos de oxigénio ou hidrogénio, seguidas por conjugação, a fim de formar derivados hidrossolúveis. A redução da dupla ligação C4, C5 ocorre em locais hepáticos e extra-hepáticos, propiciando compostos inativos. A subsequente redução do componente 3-cetona para o derivado 3-hidroxilo, formando o tetrahydrocortisol, acontece apenas no fígado. A maior parte destes esteróides reduzidos no anel A é conjugada através do agrupamento do 3-hidroxilo com sulfato ou glicuronídeo, por meio de reações enzimáticas que têm lugar no fígado e, em menor extensão, no rim. Os consequentes ésteres e glicuronídeos sulfatados formam derivados hidrossolúveis e constituem as formas predominantes excretadas na urina. Nem a excreção biliar, nem a fecal têm importância quantitativa nos seres humanos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda / dose repetida:

O cloranfenicol produz dois importantes efeitos adversos em humanos. Um deles é geralmente irreversível e habitualmente fatal – anemia aplástica, e o outro é reversível – supressão medular.

O uso prolongado e excessivo de corticosteroides tópicos pode inibir a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, causando insuficiência supra-renal secundária e atraso de crescimento, sobretudo em crianças pequenas. A aplicação, a longo prazo, nos olhos pode causar cataratas ou glaucoma.

Potencial carcinogénico:

Estudos em ratinhos revelaram um aumento da incidência de linfomas e carcinoma hepatocelular, aquando da administração de cloranfenicol por via oral. No entanto, em 1982 e 1987, a IARC (International Agency for Research on Cancer) concluiu não estarem disponíveis adequados testes de carcinogenicidade, em animais, ao cloranfenicol. O

cloranfenicol não consta nas listagens do NTP (United States National Toxicology Program).

Foram efetuados estudos de carcinogenicidade da prednisolona:

- administrada por via oral, na água de bebida (0; 40 µg/ml; dose média diária de 368 µg/Kg), a ratos machos Sprague-Dawley, durante 104 semanas, revelaram resultados positivos, com desenvolvimento de adenoma ou carcinoma hepatocelular.

- administrada por via oral (0; 3 mg/Kg; dose média total de 54, 108, 234 e 468 mg/kg; 1, 2, 4, 5 ou 9 vezes por mês), a ratos machos e fêmeas Sprague-Dawley, durante 18 meses, revelaram resultados negativos, com desenvolvimento de adenoma ou carcinoma hepatocelular.

#### Mutagenicidade / Genotoxicidade

O Cloranfenicol revelou causar ruptura na cadeia de DNA, em células bacterianas, e inibir a síntese de DNA em linfócitos e num bacteriófago de *E. coli*.

O Cloranfenicol foi testado, numa variedade de ensaios, para avaliação da atividade mutagénica. A maioria destes ensaios foi bem estabelecida e utilizaram métodos bem validados. No geral o cloranfenicol deu resultados negativos nos testes de mutação inversa bacteriana, nos ensaios para reparação de DNA em bactérias, no teste letal dominante em roedores e *D. melanogaster*, no teste CHO/HGPRT, num teste para troca das cromátides irmãs em linfócitos humano, no teste de micronucleus, e num teste para ligação de ADN. Os testes para inibição de crescimento em *E. coli* também deram negativos e, além disso, o cloranfenicol às vezes foi usado como controlo negativo neste ensaio. Houve exceções isoladas a estes resultados negativos. No entanto, o único tipo de teste que deu resultados positivos, constantemente, foi o teste para indução de aberrações cromossómicas. Anomalias cromossómicas foram observadas nos linfócitos humanos tratados "in vitro" com cloranfenicol, na medula óssea de rato em animais cujo cloranfenicol foi administrado em doses de 50 mg/Kg i.p. ou i.m., e em fígado de rato (geração F1).

A falha do cloranfenicol em dar resultados positivos no teste de Ames foi atribuída, por um grupo de autores, à sua toxicidade bacteriana. Nos seus estudos, o isómero D (-) -treo, do cloranfenicol, deu resultados negativos no teste de Ames, como previamente observado em vários outros estudos; foi também tóxico às estirpes bacterianas usadas, TA100 e TA1535. Porém, o isómero L(+)-treo que não é usado terapêuticamente revelou ser muito menos tóxico e pode ser testado a concentrações mais altas; com o isómero, foi demonstrada uma relação dose/resposta mutagénica em ambas as estirpes usadas.

Foram efetuados estudos de mutagenicidade da prednisolona em linfomas de ratinho, espécie L5178Y (TK+/TK-), sem ativação metabólica, que revelaram resultados negativos.

A prednisolona não foi considerada mutagénica no teste de Ames.

APROVADO EM

INFARMED

Não estão disponíveis na literatura e nas bases de dados Toxnet, Pubmed, NTP e OSHA dados acerca da genotoxicidade, em animais ou em humanos, da prednisolona.

Toxicidade de reprodução:

Segundo a TGA (Therapeutic Goods Administration), na Austrália, o cloranfenicol e a prednisolona fazem parte da categoria A.

Categoria A – Fármacos que foram administrados a um largo número de mulheres grávidas e em idade fértil sem que tenha sido observado um aumento na frequência de malformações ou outros efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, nos fetos.

Segundo a FDA (United States Food and Drug Administration) o cloranfenicol faz parte da categoria C.

Categoria C – Estudos demonstraram que o fármaco exerce efeitos teratogénicos ou embriocidas em animais, mas não há nenhum estudo controlado em mulheres, ou disponível em animais ou mulheres.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lanolina anidra,  
Parafina líquida,  
Vaselina branca.

### 6.2 Incompatibilidades

O ácido benzóico, benzoato de sódio e ácido sórbico podem inactivar os corticosteróides.

### 6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 3 anos  
Validade após abertura da bisnaga: 28 dias.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.  
Conservar bem fechado e na embalagem de origem.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga de Alumínio.

Embalagem com uma bisnaga com 9 gramas de pomada oftálmica.

#### 6.6 Precauções especiais eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais de utilização e manipulação.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser entregues na farmácia a fim de serem eliminados de acordo com as exigências em vigor.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.  
Estrada Consiglieri Pedroso, nº 69 B  
Queluz de Baixo - 2730-055 Barcarena  
Portugal  
Tel: 214 340 000  
Fax: 214 340 099  
E-mail: [geral@davi.pt](mailto:geral@davi.pt)

#### 8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 9994913: 9 g de Pomada oftálmica, 2.5 mg/g + 10 mg/g, Bisnaga Alu

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

Data da revisão da autorização: 26 de junho de 2007

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

7 de setembro de 2018