# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

ZANTAC 50 mg/2 ml solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola contém 50 mg de ranitidina, sob a forma de cloridrato, por 2 ml de solução (25 mg/ml).

Excipientes com efeito conhecido:
Cada ampola de Zantac 50 mg/2 ml solução injetável contém:
- potássio - 0,6 mg (sob a forma de fosfato monopotássico)
- sódio - 2,8 mg (sob a forma de cloreto de sódio e hidrogenortofosfato dissódico anidro)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

**Adultos**

Zantac injetável está indicado no tratamento das seguintes patologias:
- úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna;
- úlcera pós-operatória;
- esofagite de refluxo;
- síndrome de Zollinger-Ellison.

Zantac injetável está também indicado na profilaxia de:
- úlcera de stress em situações graves;
- hemorragia recorrente em doentes com úlcera péptica hemorrágica;
- síndrome de Mendelson.

Crianças (6 meses aos 18 anos)
- tratamento de curta duração da úlcera péptica
- tratamento do refluxo gastroesofágico, incluindo esofagite de refluxo e alívio sintomático do refluxo gastroesofágico

**4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Zantac injetável pode ser administrado por:
- injeção intravenosa lenta (durante 2 min.) de 50 mg diluídos para um volume de 20 ml, de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas;
- perfusão intravenosa intermitente, à velocidade de 25 mg/h durante 2 horas, repetida de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas.
- injeção intramuscular de 50 mg de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas;

Na profilaxia da hemorragia gastrintestinal alta na úlcera de stress em doentes em estado grave, poderá ser preferível uma primeira dose de 50 mg por injeção intravenosa lenta, seguida de 0,125 – 0,250 mg/Kg/h por perfusão contínua.

Na profilaxia da hemorragia na úlcera de stress em doentes em estado grave ou na profilaxia da hemorragia recorrente em doentes com úlcera péptica, a administração parentérica pode manter–se até recomeçar a alimentação oral. Os doentes considerados ainda em risco podem então ser tratados com Zantac comprimidos 150 mg, duas vezes por dia.

Na profilaxia do síndrome de Mendelson, administrar 50 mg por via intramuscular ou por injeção intravenosa lenta nos 45–60 minutos prévios à indução da anestesia geral.

*Crianças (6 meses a 11 anos)*

(Ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais de doentes.)

Zantac injetável poderá ser administrado em injeção intravenosa lenta (mais de 2 minutos) até um máximo de 50 mg a cada 6 a 8 horas.

*Tratamento agudo da Úlcera Péptica e Refluxo Gastroesofágico*

A terapêutica intravenosa em crianças com úlcera péptica está indicada apenas quando a terapêutica oral não é possível.

No tratamento agudo da úlcera péptica e refluxo gastroesofágico em doentes pediátricos, Zantac injetável poderá ser administrado em doses que demonstraram eficácia para estas doenças em adultos e efetivas para a supressão ácida em crianças seriamente doentes. A dose inicial (2,0 mg/kg ou 2,5 mg/kg, máximo 50 mg) poderá ser administrada em perfusão intravenosa lenta durante 10 minutos, tanto em seringa

bomba seguida de 3 ml de solução salina durante 5 minutos ou seguida de diluição com solução salina de 20 ml. A manutenção do pH > 4,0 poderá ser atingida por perfusão intermitente de 1,5 mg/kg em cada 6 a 8 h. O tratamento alternativo pode ser contínuo, administrando uma dose de carga de 0,45 mg/kg seguida de perfusão contínua de 0,15 mg/kg/hora.

*Recém-nascidos (menos de 1 mês)*

(Ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais de doentes)

*Doentes com mais de 50 anos*

(Ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais de doentes – Doentes com mais de 50 anos).

*Insuficiência renal*

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 50 ml/min) ocorre acumulação da ranitidina com aumento das concentrações plasmáticas, pelo que se recomenda que Zantac injetável seja administrado em doses de 25 mg.

**4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa (cloridrato de ranitidina) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Antes de se iniciar o tratamento em doentes com úlcera gástrica (e caso as indicações terapêuticas incluam dispepsia; devem-se incluir doentes de meia-idade ou mais com sintomas de dispepsia novos ou recentemente alterados) deve excluir-se a hipótese de malignidade porque o tratamento com ranitidina pode ocultar os sintomas de carcinoma gástrico.

A ranitidina é excretada por via renal, obtendo-se níveis plasmáticos aumentados em doentes com insuficiência renal. A dose deve ser ajustada conforme descrito em 4.2. Posologia e modo de administração - Insuficiência renal.
Muito raramente foi referida bradicardia associada à administração rápida de Zantac injetável, geralmente em doentes com fatores predisponentes para perturbações do ritmo cardíaco. Não deve exceder–se a velocidade de administração recomendada.

A administração intravenosa de antagonistas–H2 em doses mais elevadas do que as recomendadas foi associada ao aumento das enzimas hepáticas quando o tratamento se prolonga para além de 5 dias.

Em alguns doentes, nomeadamente, doentes idosos, pessoas com doença pulmonar crónica, diabetes ou doentes imunocomprometidos, poderá existir um risco aumentado de desenvolvimento de pneumonia adquirida na comunidade. Um estudo epidemiológico de grande dimensão mostrou um aumento do risco de desenvolvimento de pneumonia adquirida na comunidade em utilizadores de ranitidina em monoterapia em comparação com doentes que pararam o tratamento, com um aumento do risco relativo observado ajustado de 1,82 (IC95%, 1,26-2,64).

Raros relatos clínicos sugerem que a ranitidina poderá precipitar crises de porfiria aguda, pelo que deverá evitar-se a sua administração em doentes com história clínica de porfiria aguda.

Este medicamento contém potássio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente "isento de potássio". Pode causar dor no local de injecção

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

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

A ranitidina poderá afetar a absorção, metabolismo e excreção renal de outros fármacos. A alteração na farmacocinética poderá necessitar de ajustamentos posológicos do fármaco afetado ou descontinuação do tratamento.

As interações ocorrem por diversos mecanismos, incluindo:

1) Inibição do sistema das oxigenases de função mista associado ao citocromo P450: A ranitidina, em doses terapêuticas habituais, não potencia a ação de fármacos inativados por este sistema enzimático, como o diazepam, lidocaína, fenitoína, propanolol e teofilina. Foram notificadas alterações do tempo de protrombina com anticoagulantes cumarínicos (por ex.: varfarina). Devido ao estreito índice terapêutico, recomenda-se monitorização cuidadosa do aumento ou diminuição do tempo de protrombina durante o tratamento concomitante com ranitidina.

2) Competição por secreção tubular renal: Devido ao facto da ranitidina ser eliminada parcialmente pelo sistema catiónico, poderá afetar a depuração de outros fármacos eliminados por esta via. As doses elevadas de ranitidina (como as utilizadas no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison) poderão reduzir a excreção de procainamida e N-acetilprocainamida originando um aumento dos níveis plasmáticos destes fármacos.

3) Alteração do pH gástrico: A biodisponibilidade de certos fármacos poderá ser afetada, podendo resultar num aumento da absorção (por ex.: triazolam, midazolam, glipizida) ou diminuição da absorção (por ex.: cetoconazol, atazanavir, delavirina, gefitnib).

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

**Gravidez e amamentação**
A ranitidina atravessa a placenta e é excretada no leite humano. Como com outros medicamentos, Zantac só deve ser utilizado durante a gravidez e aleitamento quando os benefícios possíveis para a mãe justificam os riscos para o feto ou lactente.

**Fertilidade**
Não existem dados em humanos. Os estudos em animais não mostraram efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

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

Não relevante.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são mencionados segundo a seguinte classificação: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, <1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, <1/100), raros (≥ 1/10000, <1/1000), muito raros (<1/10000).

A frequência dos efeitos adversos foi estimada a partir de relatos espontâneos e de dados do período de pós-comercialização.

*Doenças do sangue e do sistema linfático*
Muitos raros: alteração reversível das contagens sanguíneas (leucopenia, trombocitopenia). Foram relatados raramente casos de agranulocitose ou pancitopenia, por vezes com hipoplasia ou aplasia da medula óssea.

*Doenças do sistema imunitário*
Raros: reações de hipersensibilidade (urticária, edema angioneurótico, febre, broncospasmo, hipotensão, dor torácica)

Muito raros: choque anafilático

Desconhecido: dispneia

Estes efeitos foram relatados após administração de uma dose única.

*Perturbações do foro psiquiátrico*
Muito raros: confusão mental reversível, depressão e alucinações, predominantemente em indivíduos gravemente doentes, em doentes idosos e em doentes nefropáticos.

*Doenças do sistema nervoso*
Muito raros: cefaleias (por vezes intensas), tonturas e perturbações reversíveis dos movimentos involuntários.

*Afeções oculares*
Muito raros: visão turva reversível

Estes relatos são sugestivos de alterações de acomodação.

*Cardiopatias*
Muito raros: como com outros antagonistas dos recetores H2 foram relatados casos raros de bradicardia, bloqueio A.V., taquicardia e assístolia.

*Vasculopatias*
Muito raros: vasculite.

*Doenças gastrintestinais*
Pouco frequentes: dor abdominal, obstipação, náusea. (estes sintomas normalmente melhoram durante o tratamento continuado).

Muito raros: pancreatite aguda, diarreia.

*Afeções hepatobiliares*
Raros: alterações transitórias e reversíveis nos testes da função hepática

Muito raros: hepatite (hepatocelular, colestática ou mista) normalmente reversível, com ou sem icterícia.

*Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*
Raros: erupção cutânea
Muito raros: eritema multiforme, alopécia.

*Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos*
Muitos raros: sintomas músculo-esqueléticos tais como artralgia e mialgia.

*Doenças renais e urinárias*
Raros: Aumento da creatinina plasmática (usualmente ligeiro; normalizado durante o tratamento contínuo).

Muito raros: nefrite intersticial aguda.

*Doenças dos órgãos genitais e da mama*
Muito raros: impotência reversível, sintomas mamários e afeções mamárias (como ginecomastia e galactorreia).

*População pediátrica*
A segurança da ranitidina foi avaliada em crianças com idade entre 0 e 16 anos com doença péptica e foi geralmente bem tolerada, com um perfil de efeitos adversos semelhante ao dos adultos. Os dados disponíveis de segurança a longo prazo são limitados, particularmente no que respeita ao crescimento e desenvolvimento.

**Notificação de suspeitas de reações adversas**
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: +351 21 798 73 97
Sítio da internet:
http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

### 4.9 Sobredosagem

*Sintomas e sinais*
A ranitidina tem um mecanismo de ação muito específico, não se prevendo problemas especiais após sobredosagem com este fármaco.

*Tratamento*
Deve proceder-se a terapêutica sintomática e de suporte, conforme apropriado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.2 Aparelho digestivo. Antiácidos e antiulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Antagonistas dos recetores H2; Código ATC: A02BA02

*Mecanismo de ação*
Zantac é um antagonista específico dos recetores-H2 da histamina, com um rápido início de ação. Inibe a secreção gástrica ácida basal e estimulada, reduzindo tanto o volume secretado como o seu conteúdo em ácido e pepsina.

Em doentes incapazes de tomar medicação oral, a ranitidina poderá ser administrada por via parentérica. A biodisponibilidade da ranitidina sob a forma injetável é de 100% sendo significativamente maior do que nas outras formulações orais e por isso tão eficaz como estas quando substituída.

*Tratamento da úlcera duodenal*
Num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado e em dupla ocultação, um grupo de doentes com hemorragia do trato gastrintestinal superior foi tratado com 50 mg de ranitidina i.v. de 12 em 12 horas até tolerarem a administração oral do fármaco numa posologia de 150 mg 2 X dia. O outro grupo de doentes foi tratado com a terapêutica convencional que incluiu, 500 mg de etansilato i.v., 50 mg de vitamina K i.m. 2 X dia e 10 ml de gluconato de cálcio 10% i.v. Ao fim de 10 dias de tratamento, apenas 17 dos 32 doentes tratados com ranitidina necessitaram de transfusão de sangue ou cirurgia comparado com 27 dos 35 doentes tratados com terapêutica convencional ($p<0,05$). O número de doentes que necessitaram de cirurgia devido à reincidência da hemorragia foi significativamente maior no grupo tratado com terapêutica convencional quando comparado com o grupo tratado com ranitidina ($p<0,05$).

*Tratamento de úlcera gástrica benigna*
Num estudo controlado com placebo os doentes foram divididos aleatoriamente em três grupos de tratamento: ranitidina com AINEs, ranitidina sem AINEs e plabebo sem AINEs. A frequência de cicatrização em doentes com úlcera duodenal foi de 61%, 81% e 42%, e naqueles com úlcera gástrica foi de 67%, 48% e 47% para os grupos anteriormente mencionados. As úlceras gástricas e duodenais nos doentes com artrite cicatrizaram de uma forma eficaz e segura com a administração de 150 mg de ranitidina 2 X dia durante 4 semanas independentemente da continuação da terapêutica com AINEs.

*Tratamento da úlcera pós-operatória*
Num ensaio controlado, em dupla ocultação durante 8 semanas em doentes com úlceras não cicatrizadas confirmadas endoscopicamente, que tinham sido anteriormente sujeitos a pelo menos uma intervenção cirúrgica para o tratamento da úlcera duodenal, em 84% dos doentes verificou-se ausência completa de sintomas e as úlceras reduziram de tamanho ou cicatrizaram em 4 semanas. Nos doentes em que não houve melhoria dos sintomas ou redução da úlcera, a dose de ranitidina foi aumentada para 300 mg duas vezes por dia durante mais 4 semanas. Ao fim de 6 semanas de tratamento, verificou-se ausência completa de sintomas e cicatrização da úlcera em 95% dos doentes tratados com ranitidina.

*Tratamento da esofagite de refluxo*
Num ensaio multicêntrico, comparando 150 mg de ranitidina 2X dia com 300 mg 4X dia no tratamento agudo da esofagite de refluxo, 54% e 75% dos doentes apresentaram cicatrização completa das suas lesões ao fim de 8 semanas de tratamento ($p<0,01$). O alívio sintomático completo foi atingido em 64% e 84% ($p<0,05$) dos doentes incluidos nos grupos de tratamento anteriormente mencionados. Assim, o alívio dos sintomas

bem com a cicatrização das lesões foram obtidos mais rapidamente com 300 mg de ranitidina 4X dia do que com 150 mg de ranitidina 2X dia.

*Tratamento do síndrome de Zollinger-Ellison*
Doses de ranitidina até 9,2 g por dia utilizadas durante períodos compreendidos entre algumas semanas e alguns anos, podem controlar eficazmente e com uma baixa incidência de efeitos adversos a secreção de ácido em doentes com síndrome de Zollinger-Ellison e mastocitose sistémica

*Profilaxia da hemorragia em doentes com úlcera péptica*
Num estudo prospetivo, não aleatorizado, os doentes foram tratados com uma solução de 150 mg/10 ml preparada a partir de comprimidos esmagados e dissolvidos em água e xarope. Dez doentes foram tratados com 150 mg de ranitidina de 12 em 12 horas e oito foram tratados com 300 mg de 12 em 12 horas. Os resultados do estudo indicam que ambas as doses permitem atingir uma concentração plasmática eficaz para suprimir a produção gástrica de ácido.

*Profilaxia da úlcera de stress em situações graves*
Num estudo prospetivo, aleatorizado, foram selecionados doentes com bypass da artéria coronária e sem história prévia de úlcera, tendo sido tratados com cimetidina (300 mg i.v. de 6 em 6 horas), famotidina (20 mg i.v. de 12 em 12 horas), ranitidina (50 mg i.v. de 8 em 8 horas) ou hidróxido de alumínio e magnésio (30 ml por sonda nasogástrica de 4 em 4 horas).

Os resultados do estudo mostraram que a famotidina e a ranitidina foram estatisticamente superiores ($p<0,003$) a controlar o pH gástrico ($< 4,0$) quando comparado com a cimetidina e o hidróxido de alumínio e magnésio. A diferença do pH médio entre os grupos tratados com famotidina e ranitidina não foi significativa ($p=0,91$). Comparando a ranitidina com a cimetidina, o valor médio de pH para a ranitidina foi significativamente superior em $0,92 \pm 0,20$ pH ($p=0,0084$).

*Profilaxia do síndrome de Mendelson*
Num ensaio aleatorizado em dupla ocultação, os doentes foram tratados com 50 mg de ranitidina i.v. ou placebo antes da cesariana. O pH médio do aspirado gástrico em doentes tratados com ranitidina pelo menos 30 minutos antes da aspiração por intubação endotraqueal foi significativamente superior ($p<0,05$) do que em doentes tratados com citrato isoladamente. Não se verificou uma diferença significativa no pH médio intragástrico entre os dois grupos quando decorreram menos de 30 minutos desde o momento da injeção.

Os dados clínicos disponíveis fazem referência à utilização de ranitidina em crianças na prevenção das úlceras de stress. Não está disponível evidência direta relativamente à prevenção das úlceras de stress. O tratamento para estes doentes é baseado na observação de que o pH é maior que 4 após a administração da ranitidina. O valor deste parâmetro em crianças com úlceras de stress ainda está por estabelecer.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

*Absorção*
A absorção da ranitidina após administração intramuscular é rápida obtendo-se concentrações plasmáticas máximas 15 minutos após a administração.

*Distribuição*
A ranitidina não se liga extensamente às proteínas plasmáticas (15%), no entanto possui um elevado volume de distribuição entre 96 e 142 L.

*Biotransformação*
A ranitidina não sofre metabolização extensa. A fração de dose recuperada como metabolitos após administração oral e intravenosa é semelhante; e inclui 6% da dose administrada na urina como N-óxido, 2% como S-óxido, 2% como ranitidina desmetilada e 1-2% como análogo do ácido furóico.

*Eliminação*
As concentrações plasmáticas decaem bi-exponencialmente, com um tempo de semivida terminal de 2-3 horas. A via principal de eliminação é renal. Após a administração IV de 150 mg 3H-ranitidina, 98% da dose administrada foi recuperada, incluino 5% nas fezes e 93% na urina, dos quais 70% como inalterada. Após adminitração oral de 150 mg 3H-ranitidina, 96% da dose administrada foi recuperada, 26% nas fezes e 70% na urina dos quais 35% como inalterada. Menos de 3% da dose é excretada pela bílis. A depuração plasmática é aproximadamente 500 mL/min, o que excede a filtração glomerular indicando uma secreção tubular renal.

*Populações especiais de doentes*

<u>Crianças (6 meses ou mais)</u>
Dados farmacocinéticos limitados mostraram não existir diferenças significativas na semivida (intervalo para crianças de 3 anos ou mais: 1,7-2,2 h) e depuração plasmática (intervalo para crianças de 3 anos ou mais: 9-22 ml/min/kg) entre crianças e adultos saudáveis tratados com ranitidina por intravenosa corrigida para o peso corporal. Os dados farmacocinéticos em crianças são extremamente limitados no entanto parecem estar em conformidade com os dados de crianças mais velhas.

<u>Recém-nascidos (menos de 1 mês)</u>
Os dados farmacocinéticos limitados de bebés de termo sujeitos a tratamento com Oxigenação por Membrana Extracorporal (OMEC) sugerem que a depuração plasmática após administração I.V. poderá estar reduzida (1,5-8,2 ml/min/kg) e a semivida aumentada em recém-nascidos. A depuração da ranitidina parece estar relacionada com a taxa de filtração glomerular estimada em recém-nascidos.

<u>Doentes com mais de 50 anos</u>
Em doentes com mais de 50 anos, o tempo de semivida é prolongado (3-4h) e a depuração plasmática é reduzida, consistente com o declínio da função renal associada

à idade. No entanto, a exposição sistémica e a acumulação são 50% mais elevadas. Esta diferença supera o efeito do declínio da função renal, e indica um aumento na biodisponibilidade em doentes idosos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento os dados não clínicos não revelaram riscos especiais em humanos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Hidrogenortofosfato dissódico anidro
Fosfato monopotássico
Água para preparações injetácveis

### 6.2 Incompatibilidades

Ver secção 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### 6.3 Prazo de validade

Antes de diluído o produto tem uma validade de 3 anos.
Após diluição: 24h, se conservado a temperatura inferior a 25ºC.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25ºC.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Zantac injetável não deve ser esterilizado em autoclave.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 5 ampolas (vidro) de 2 ml.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Zantac injetável é compatível com os seguintes fluídos para perfusão intravenosa:
- Soro fisiológico (BP);
- Dextrose a 5 %(BP);

- Cloreto de sódio a 0,18 % e dextrose a 4% (B.P);
- Bicarbonato de sódio a 4,2 % (BP);
- Solução de Hartmann.

A mistura remanescente de Zantac injetável com fluídos de perfusão deve ser rejeitada 24 horas após a preparação.

Embora, os estudos de compatibilidade só tenham sido realizados em sacos de perfusão de cloreto de polivinilo (em vidro para o bicarbonato de sódio BP) e em estojos de administração em cloreto de polivinilo, considera–se que a estabilidade se mantém também em sacos de perfusão de polietileno.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Produtos Farmacêuticos, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 Algés
Portugal

## 8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo: 8541714 - 5 ampolas, solução injetável, 50 mg/2 ml, ampola

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

Data da primeira autorização: 15 de março de 1985
Data da última renovação: 25 de maio de 2012

## 10. DATA DA APROVAÇÃO REVISÃO DO TEXTO

01 de junho 2018