

## RESUMO DAS CARACTERISTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tiapridal 100 mg/2 ml Solução injectável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola de 2 ml contém 100 mg de tiaprida como substância ativa, sob a forma de cloridrato de tiaprida.

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio – 0,98 mg/ml (sob a forma de cloreto de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

A solução injectável de tiaprida está particularmente indicada em:

Perturbações do comportamento na abstinência alcoólica:

- abstinência alcoólica aguda
- pós abstinência alcoólica

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Perturbações do comportamento na abstinência alcoólica: 300-400 mg/dia

Solução injectável, por via intramuscular ou intravenosa: a dose recomendada é de 300 a 400 mg/dia (isto é, 3 a 4 ampolas/dia).

No delirium e predelirium: 400 – 1200 mg/dia (uma injeção todas as 4 a 6 horas, isto é, 4 a 12 ampolas/dia).

Crianças: a dose usual é de 100-150 mg/dia com um máximo de 300 mg/dia.

Insuficiência renal: nos doentes com depuração da creatinina entre 30-60 ml/min, a dose deve ser reduzida a 75% da dose normal; nos doentes com depuração da creatinina entre 10-30 ml/min, a dose deve ser reduzida de 50% da dose normal; nos doentes com depuração da creatinina inferior a 10 ml/min, a dose deve ser reduzida a 25% da dose normal.

Insuficiência hepática: o fármaco é fracamente metabolizado, pelo que não é necessário fazer ajuste de dose.

A via de administração intramuscular é preferível à via de administração intravenosa, por resultar em menos reações adversas.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tumores prolactino-dependentes associados como, por exemplo, prolactinomas da glândula pituitária e cancro da mama.

Feocromocitoma.

Associação com levodopa (ver secção 4.5)

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como acontece com outros neurolépticos, pode ocorrer o Síndrome Maligno dos Neurolépticos, uma complicação potencialmente fatal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular e disfunção autonómica. Observaram-se casos com características atípicas tais como falta de rigidez muscular ou hipertonia e febre baixa. No caso de hipertermia de origem não diagnosticada, a administração da tiaprida deve ser interrompida.

A tiaprida não deve ser administrada a doentes com doença de Parkinson, salvo em circunstâncias excecionais.

Os neurolépticos podem baixar o limiar epileptogénico, embora este não tenha sido avaliado com a tiaprida. Contudo doentes com antecedentes de epilepsia deverão ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com tiaprida.

Nos casos de insuficiência renal, a dose deve ser diminuída devido ao possível risco de coma devido a sobredosagem (ver secções 4.2 e 4.9).

#### Idosos

Nos doentes idosos, tal como para outros neurolépticos, a tiaprida deverá ser usado com particular precaução devido ao possível risco de diminuição do nível de consciência e coma.

#### - Doentes idosos com demência

Doentes idosos com demência resultante de psicose e tratados com medicamentos antipsicóticos têm um risco aumentado de morte associado. Foram analisados 17 ensaios clínicos vs placebo (duração modal de 10 semanas), principalmente em doentes tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos, onde se verificou um risco de morte nos doentes tratados com tiaprida, entre 1,6 a 1,7 vezes superior aos doentes tratados com placebo. No decorrer de um ensaio clínico de 10 semanas, a taxa de mortalidade no grupo de doentes tratado com tiaprida era de cerca de 4,5%, comparado com a taxa de mortalidade de 2,6% do grupo tratado com placebo. Embora as causas de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos terem sido

várias, a maioria das mortes pareceram ser devidas a problemas cardiovasculares (ex.: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosos (por exemplo, pneumonia). Estudos observacionais, à semelhança dos medicamentos antipsicóticos atípicos, sugerem que o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar o risco de mortalidade. A medida em que os resultados do aumento da mortalidade em estudos observacionais podem ser atribuídos ao medicamento antipsicótico, em oposição a algumas características dos doentes não é muito clara.

#### População pediátrica

Nas crianças, a tiaprida não tem sido exaustivamente investigado. Assim, deverá haver precaução na prescrição a crianças (ver secção 4.2)

#### Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV), por vezes fatais, com medicamentos antipsicóticos. Assim, Tiapridal deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para o tromboembolismo (ver secção 4.8). Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam frequentemente, fatores de risco para o TEV, quaisquer fatores de risco possíveis devem ser identificados antes e durante o tratamento com Tiapridal e devem ser adotadas medidas preventivas adequadas.

-Prolongamento do intervalo QT: a tiaprida pode induzir o prolongamento do intervalo QT. Sabe-se que este efeito potencia o risco de arritmias ventriculares graves tais como torsade de pointes (ver secção 4.8). Antes de qualquer administração e, se possível de acordo com o estado clínico do doente, é recomendado monitorizar os fatores que podem favorecer a ocorrência desta alteração do ritmo, como por exemplo:

- bradicardia inferior a 55 batidas por minuto (bpm)
- desequilíbrio eletrolítico em particular hipocaliémia
- prolongamento congénito do intervalo QT
- tratamento a decorrer com medicação que poderá provocar bradicardia pronunciada (<55 bpm), desequilíbrio eletrolítico, diminuição da condução intracardíaca ou prolongamento do intervalo QT (ver 4.5).

A tiaprida deve ser prescrita com precaução em doentes que apresentem fatores de risco que possam predispor ao prolongamento do intervalo QT.

-Acidente vascular cerebral: Num ensaio clínico randomizado versus placebo realizado numa população de doentes idosos com demência e tratados com certos medicamentos antipsicóticos atípicos, foi observado um aumento de 3 vezes do risco de acidentes cerebrovasculares. O mecanismo de aumento deste risco não é conhecido. O aumento do risco com outros medicamentos antipsicóticos ou outras populações de doentes não pode ser excluído. A tiaprida deve ser administrada com precaução em doentes com fatores de risco de acidente vascular cerebral.

Leucopénia, neutropénia e agranulocitose foram notificados com medicamentos antipsicóticos, incluindo Tiapridal. Infecções inexplicáveis ou febre podem ser evidência de discrasia sanguínea (ver secção 4.8) e requer investigação hematológica imediata.

- Cancro da mama: A tiaprida pode aumentar os níveis de prolactina. Portanto, recomenda-se precaução e os doentes com história ou história familiar de cancro da mama devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com tiaprida.

[ ]

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23mg) de sódio por 2 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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

Associações contraindicadas:

- Agonistas dopaminérgicos, exceto doentes com doença de Parkinson (cabergolina, quinagolida), devido a antagonismo recíproco entre antagonistas dopaminérgicos e neurolépticos.

- Levodopa: antagonismo recíproco dos efeitos da levodopa e dos neurolépticos.

Utilizar doses mínimas efectivas de ambos os medicamentos em doentes com doença de Parkinson.

Associações não recomendadas

- Álcool: o álcool aumenta o efeito sedativo dos neurolépticos. Evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

- Associação com os seguintes medicamentos que podem induzir torsades de pointes ou prolongamento do intervalo QT:

- Medicamentos indutores de bradicardia tais como antiarrítmicos de classe Ia, bloqueadores beta, alguns antiarrítmicos de classe II, bloqueadores dos canais de cálcio tais como o diltiazem e o verapamil, clonidina, guanfacina, digitálicos, pilocarpina, inibidores da colinesterase:

Risco aumentado de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Monitorização clínica e eletrocardiográfica.

- Medicamentos indutores do desequilíbrio eletrolítico, em particular da hipocaliémia: diuréticos hipocaliémicos, laxantes estimulantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosactido. A hipocaliémia deve ser corrigida antes o tratamento com amisulpride e assegurar monitorização clínica, eletrolítica e eletrocardiográfica.

- Antiarrítmicos de Classe Ia tais como a quinidina, hidroquinidina e a disopiramida

- Antiarrítmicos de Classe III tais como a amiodarona, sotalol, dofetilide e ibutilide

- Determinados neurolépticos: sultopride, pipotiazina, sertindol, veralipide, clorpromazina, levomepromazina, trifluorperazina, ciamemazina, sulpiride, pimozide, haloperidol, droperidol, flufenazina, pipamperona, flupentixol, zuclopentixol

- Alguns medicamentos anti-parasitários: halofrantina, lumefrantina, pentamidina

- Outros medicamentos tais como, tioridazina, metadona, antidepressivos com imipramina, lítio, bepridil, cisapride, eritromicina IV, espiramicina IV, moxifloxacina, difemanil, mizolastina, vincamicina IV, esparfloxacina.

Risco aumentado de arritmias ventriculares especialmente "torsades de pointes". Se for possível, descontinuar a medicação que pode induzir torsades de pointes, exceto anti-infecciosos. Se a terapêutica de combinação não puder ser evitada, verificar o intervalo QT antes de iniciar o tratamento e monitorizar o ECG.

- Agonistas dopaminérgicos exceto levodopa (amantadina, apomorfina, bromocriptina, entacapone, lisurida, pergolida, priribedil, pramipexol, ropirinole, seleginina) em doentes com doença de Parkinson. Antagonismo recíproco induz ou acentua perturbações psicóticas. Quando a terapêutica com neurolépticos não pode ser evitada em doentes com doença de Parkinson tratados com agonistas dopaminérgicos, estes medicamentos deverão ser gradualmente reduzidos e

descontinuados (a retirada súbita de agonistas dopaminérgicos pode induzir a síndrome neuroléptica maligna).

Associações que requerem precauções de utilização:

- Beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol)

Risco aumentado de arritmia ventricular, em particular torsades de pointes. É necessária uma monitorização clínica e do eletrocardiograma.

Associações a ter em atenção:

- Antihipertensores (todos):

Há um aumento do risco de hipotensão ortostática através de um efeito aditivo antihipertensor.

- Depressores do Sistema Nervoso Central: derivados morfínicos (analgésicos e antitússicos e terapêutica de substituição opióide), a maior parte dos anti-histamínicos H1, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos que não benzodiazepinas, hipnóticos, neurolépticos, antidepressivos sedativos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina) anti-hipertensivos de ação central, clonidina e substâncias relacionadas; outros medicamentos: baclofeno, talidomida, pizotifen.

Aumento do efeito depressivo central. A redução do estado de alerta pode tornar perigosa a condução de veículos e a utilização de máquinas.

- Beta-bloqueadores (exceto esmolol, sotalol e beta-bloqueadores utilizados na insuficiência cardíaca)

Efeito vasodilatador e risco de hipotensão, em particular hipotensão postural (efeito aditivo)

- Derivados dos nitratos e compostos relacionados

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os dados sobre o uso de tiaprida em mulheres grávidas são inexistentes ou em quantidade limitada. A tiaprida atravessa a placenta. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de tiaprida não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

Neurolépticos injetáveis utilizados em situações de emergência podem provocar hipotensão maternal.

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo tiaprida) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência que podem variar em intensidade e duração (ver secção 4.8). Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

## Amamentação

Estudos realizados em animais mostraram a excreção de tiaprida no leite materno. Não se sabe se a tiaprida é excretada no leite materno humano. Não pode ser excluído o risco para a criança amamentada. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Tiapridal, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

## Fertilidade

Foi observada uma diminuição na fertilidade ligada aos efeitos farmacológicos do fármaco (efeito mediado pela prolactina) nos animais (ver secção 5.3). A tiaprida pode, de forma semelhante, comprometer a fertilidade humana (ver secção 4.8).

Em humanos, devido à interação com os recetores dopaminérgicos, a tiaprida pode provocar hiperprolactinémia que poderá estar associada a amenorreia, anovulação e diminuição da fertilidade (ver secção 4.8).

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

Mesmo quando utilizado como recomendado, tiaprida pode causar sedação pelo que a capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas pode estar diminuída.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por classe de frequência segundo a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

#### Doenças do sangue e do sistema linfático:

Raros: Leucopénia, neutropénia e agranulocitose

#### Doenças endócrinas

Frequentes: Hiperprolactinémia que pode resultar em amenorreia, orgasmo fora do normal, crescimento mamário, dor mamária, galactorreia, ginecomastia, disfunção erétil e reversível após descontinuação do medicamento.

#### Doenças do metabolismo e da nutrição:

Raros: Hiponatremia, Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Anti-diurética (SIADH)

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: Confusão, alucinações

#### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Tonturas/vertigens, dores de cabeça.

Parkinsonismo e sintomas relacionados: tremor, hipertonia, hipocinésia e hipersalivação. Estes sintomas são geralmente reversíveis após a administração de medicamentos antiparkinsonícos.

Pouco frequentes: Acatisia, distonia (espasmo, torcicolo, crises oculóginas, trismus).  
Estes sintomas são geralmente reversíveis após a administração de medicamentos antiparkinsónicos.  
Convulsões, síncope.

Raros: Discinésia aguda. Este sintoma é geralmente reversível após a administração de medicamentos antiparkinsónicos.

Foi reportada discinésia tardia (caracterizada por movimentos involuntários rítmicos, principalmente da língua e/ou da face), como para todos os neurolépticos, após administração de um neuroléptico por um período superior a 3 meses. A medicação antiparkinsónica é ineficaz ou pode induzir agravamento dos sintomas.

A síndrome Neuroléptica Maligna, como para todos os neurolépticos, é uma complicação potencialmente fatal.  
Perda de consciência.

Cardiopatias:

Raros: Prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares tal como torsades de pointes; taquicardia ventricular que pode resultar em fibrilhação ventricular ou paragem cardíaca e morte súbita

Vasculopatias:

Pouco frequentes: Hipotensão, frequentemente ortostática, trombose venosa profunda  
Raros: Embolia pulmonar, por vezes fatal

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: Pneumonia de aspiração, depressão respiratória no contexto do uso com outro depressor do SNC.

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: Obstipação,  
Raros: Obstrução intestinal, íleos

Afeções hepatobiliares

Raros: Enzimas hepáticas aumentadas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Erupção cutânea, incluindo erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea máculo-papular  
Raros: Urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raros: Creatina fosfoquinase sérica aumentada, rabdomiólise

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: Amenorreia, orgasmo fora do normal  
Raros: Crescimento mamário, dor mamária, galactorreia, ginecomastia e disfunção erétil.

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)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

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

#### 4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A experiência com a tiaprida nos casos de sobredosagem é limitada. Podem ser observados sedação, sonolência, coma, hipotensão e sintomas extrapiramidais. No caso de sobredosagem aguda, deverá ser considerada a possibilidade de ingestão múltipla de medicamentos.

Foram notificados casos fatais, principalmente em associação com outros agentes psicotrópicos.

Tratamento

Como a tiaprida é fracamente dialisada, não se deve fazer hemodiálise para eliminar o medicamento.

Não há antídoto específico para a tiaprida. Assim, deverão ser instituídas medidas de suporte apropriadas: é recomendada vigilância rigorosa das funções vitais e monitorização cardíaca (risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares subsequentes) até recuperação do doente.

Em caso de sintomas extrapiramidais graves, deverão ser administrados agentes anticolinérgicos.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.2. Sistema nervoso central. Psicofármacos.

Antipsicóticos, código ATC: N05AL03

A tiaprida é um neuroléptico atípico, que nos estudos in vitro liga-se seletivamente, aos subtipos dos recetores dopaminérgicos D2 e D3, não apresentando afinidade para os subtipos dos recetores dos principais neurotransmissores centrais (incluindo serotonina, noradrenalina, histamina). Estudos do comportamento e neuroquímicos, in vivo, confirmam estas propriedades, mostrando propriedades antidopaminérgicas, na ausência de sedação, catalepsia e disfunção cognitiva.

Adicionalmente, a tiaprida é particularmente eficaz nos recetores dopaminérgicos previamente sensibilizados e isto é considerado responsável pelos seus efeitos anti-disquinésicos.



A actividade ansiolítica da tiaprida foi demonstrada em diversos modelos animais de stress, incluindo os relacionados com a privação do álcool, que foi confirmada em ratos e primatas.

A tiaprida não parece causar dependência psicológica e física.

Este perfil farmacológico atípico pode contribuir para a sua eficácia clínica em muitas doenças relacionadas com a função hiperdopaminérgica, tais como disquinésia e alterações psicocomportamentais observadas em doentes dementes ou em alcóolicos crónicos, produzindo menos efeitos secundários neurológicos que os associados aos neurolépticos típicos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção da tiaprida é rápida. Os valores médios de T<sub>max</sub> são de 1h (valor médio) para o comprimido e solução oral e 0,5 h para solução injectável IM. O tempo inicial é pequeno independentemente da via de administração.

Após administração oral de uma dose única de 100 mg em voluntários sãos, o valor médio da concentração plasmática máxima de tiaprida (C<sub>max</sub>) é 560 ng/ml. A C<sub>max</sub> é ligeiramente aumentada com a administração intramuscular.

As biodisponibilidades absolutas da administração oral (comprimido) e intramuscular de tiaprida são aproximadamente 75% - 78%. A solução oral é bioequivalente ao comprimido de libertação imediata (em termos de área sob a curva da concentração plasmática).

A concentração plasmática aumenta proporcionalmente com as doses, particularmente nos doentes.

A ingestão de alimentos aumenta a C<sub>max</sub> de 20% com o comprimido de libertação imediata.

A tiaprida praticamente não se liga às proteínas plasmáticas. A média do volume de distribuição total é de 1,43 L/Kg, compatível com a acumulação nos tecidos.

A tiaprida é maioritariamente eliminada na urina, principalmente sob a forma inalterada. Após administração oral, 75% da dose de tiaprida é excretada, em 24 horas, por via urinária, indicando que a tiaprida é moderadamente biotransformada. A eliminação renal ocorre por filtração glomerular e secreção tubular como é indicado pela depuração renal (em média 18 L/h)

No homem, a tiaprida é metabolizada até 15%, em metabolitos presumivelmente farmacologicamente inativos. Não foram observadas formas conjugadas. A semivida de eliminação média é cerca de 3-5h em voluntários jovens sãos para solução intramuscular, solução oral e comprimidos de libertação imediata. Em doentes com insuficiência renal grave foram reportados o aumento da concentração plasmática e da semivida de eliminação até 21,6 h Assim, no caso de insuficiência renal, a dose deve ser diminuída (ver secção 4.2).

A tiaprida é fracamente dialisada ( $11 \pm 7$  mg) durante uma sessão de diálise de 4h após uma administração intramuscular de 100 mg.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos realizados com animais em desenvolvimento embrionário-fetal não indicaram, direta ou indiretamente, os efeitos adversos deste medicamento na gravidez em roedores, em relação à teratogenicidade e à embriofetotoxicidade em roedores.

No entanto, estudos em coelhos demonstraram efeitos embriotóxicos nas doses mais elevadas testadas (80 e 160 mg/kg/dia).

Os estudos em animais não são suficientes no que respeita aos distúrbios do desenvolvimento neurológico das crias.

A tiaprida é isenta de qualquer risco teratogénico ou mutagénico, geral ou específico de órgão. Os efeitos observados nos animais estão diretamente relacionados com a ação farmacológica e, principalmente, com a hiperprolactinémia. Relativamente à carcinogenicidade, os tumores prolactino-dependentes observados nos roedores são específicos da espécie e não representam um risco para a utilização clínica.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio  
Água para preparações injectáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro incolor de 2 ml, acondicionadas em tabuleiros de PVC.  
Embalagens de 6 ou 60 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação

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

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

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Empreendimento Lagoas Park - Edifício 7 - 3º Piso  
2740-244 Porto Salvo  
Portugal

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

Nº de registo: 9497115 - 6 ampolas de solução injectável, 100 mg/2 ml, ampola de vidro incolor

Nº de registo: 9497123 - 60 ampolas de solução injectável, 100 mg/2 ml, ampola de vidro incolor

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

Data da primeira autorização: 25 outubro 1979

Data de revisão: 09 março 1998

Data da última renovação: 03 agosto 2009

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO