

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ampicilina Labesfal, 500 mg, pó para solução injetável
Ampicilina Labesfal, 1000 mg, pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ampicilina Labesfal, 500 mg:

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de ampicilina (sob a forma de ampicilina sódica).

Ampicilina Labesfal, 1000 mg:

Cada frasco para injetáveis contém 1000 mg de ampicilina (sob a forma de ampicilina sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável

Pó branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Ampicilina Labesfal está indicada no tratamento das seguintes infecções causadas por microrganismos sensíveis à ampicilina (ver secção 5.1):

- Meningite bacteriana causada por *Listeria monocytogenes*
- Sepsis neonatal causada por *Listeria monocytogenes* ou *Streptococcus* grupo B
- Infecções graves do trato respiratório inferior e superior
- Infecções do trato genito-urinário causadas por *Enterococcus*
- Infecções graves do trato gastrointestinal: febre tifóide e disenteria
- Infecções da pele e dos tecidos moles

Devem ser tomadas em consideração as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia depende da idade, peso e função renal do doente, bem como da gravidade da infecção e da sensibilidade do agente patogénico.

População pediátrica

Recém-nascidos:

Nos recém-nascidos com menos de 1 semana de idade, e tendo por base o peso, são habitualmente recomendados os seguintes esquemas posológicos:

- com peso > 2 kg: 25 – 50 mg/kg/dose de 8/8 h (IM/IV),
- com peso ≤ 2 kg: 25 - 50 mg/kg/dose de 12/12 h (IM/IV).

Nos recém-nascidos com 1 – 4 semanas de idade, recomendam-se os seguintes esquemas posológicos:

- com peso $\leq 1,2$ kg: 25 – 50 mg/kg/dose, 12/12 h,
- com peso 1,2 - 2 kg: 25 - 50 mg/kg/dose, de 8/8 h (IM/IV),
- com peso ≥ 2 kg: 25 – 50 mg/kg/dose, de 6/6 h (IM/IV).

A dose mais elevada deverá ser usada no recém-nascido com meningite ou infecção grave por estreptococo do grupo B.

O tratamento empírico da meningite bacteriana em recém-nascidos deverá ser feito em combinação com um aminoglicosídeo (ex. gentamicina) enquanto se aguardam os resultados dos testes de suscetibilidade.

Nas crianças com idade < 12 anos ou peso < 30 kg, a posologia habitualmente recomendada é a seguinte:

100 – 150 mg/kg/dia em doses divididas, de 6/6 h. Dose diária máxima: 12 g.

Adultos

Adultos e crianças com mais de 12 anos ou peso > 30 kg:

A posologia habitualmente recomendada é a seguinte:

- 500 mg de 6/6 h
- Dose máxima recomendada: 8-14 g ou 150 – 200 mg/kg/dia em doses divididas, de 3/3 h ou 4/4 h.

Idosos:

Não é necessário ajuste de dose; a dose deverá ser a recomendada para os adultos, exceto no caso de evidência de insuficiência renal grave.

Recomendações especiais de dosagem:

Meningite na criança: 200-400 mg/kg/dia (máximo 3 g/dose) em doses divididas de 6/6 h.

Meningite no adulto: 150 – 200 mg/kg/dia (máximo 14 g) em doses divididas, de 3/3 h ou de 4/4 h.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em doentes com depuração de creatinina (ClCr) superior a 30 ml/min.

Em doentes com depuração de creatinina menor que 10 ml/min, a dose habitualmente recomendada deve ser administrada de 8/8 h.

Hemodiálise:

Os doentes sujeitos a hemodiálise devem receber uma dose suplementar de ampicilina após cada sessão.

Duração do tratamento

A duração do tratamento com ampicilina depende do tipo e gravidade da infecção, e deverá ser determinada pela resposta do doente à terapêutica.

O tratamento da maioria das infecções deverá ser continuado durante um período mínimo de 48-72 horas após o doente se tornar assintomático ou da evidência de erradicação da infecção.

No caso das infecções persistentes poderá ser necessário prolongar o tratamento com ampicilina durante várias semanas.

Modo e/ou via de administração

Depois de preparadas, as soluções injetáveis de Ampicilina Labesfal podem ser administradas por via IM ou IV (injeção única ou perfusão).

As injeções IV diretas devem ser administradas lentamente, durante 10-15 minutos, para evitar a ocorrência de convulsões.

No caso da administração por perfusão IV intermitente, a concentração de ampicilina e a velocidade de perfusão da solução devem ser ajustadas de forma a que a dose seja administrada antes da inativação de 10% da quantidade total do fármaco na solução.

Para as instruções de reconstituição do produto antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

História de reações de hipersensibilidade às penicilinas e às cefalosporinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.

Antes do início da terapêutica com ampicilina deve investigar-se cuidadosamente a possibilidade de existir história prévia de reações de hipersensibilidade às penicilinas ou cefalosporinas (ver secções 4.3 e 4.8).

Foram referidas reações graves de hipersensibilidade (reações anafiláticas) por vezes fatais, em doentes submetidos a terapêutica com penicilina. Estas reações têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e indivíduos atópicos. No caso de ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com ampicilina deve ser descontinuada e instituída terapêutica adequada.

De forma a reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes e manter a efetividade do fármaco, a ampicilina deve ser utilizada apenas no tratamento de

infeções comprovadamente causadas por bactérias sensíveis. Devem ser realizados estudos bacteriológicos para determinar a identidade do agente infecioso bem como a sua suscetibilidade à ampicilina. O tratamento com ampicilina poderá ser instituído antes dos resultados dos testes de sensibilidade serem conhecidos. Logo que a informação relativa à suscetibilidade e culturas se encontre disponível, esta informação deverá ser tida em consideração na seleção ou modificação da terapêutica antibacteriana. Na ausência desses dados, a epidemiologia local e os padrões de suscetibilidade devem ser tidos em consideração na seleção da terapêutica empírica.

A ampicilina pode provocar uma erupção cutânea maculopapular, não alérgica e que não contraindica o uso futuro de ampicilina ou amoxicilina nos casos dos doentes com infecção por EBV (Mononucleose Infeciosa) e CMV, leucemia linfoblástica e tratamento com allopurinol.

Durante o tratamento com ampicilina poderão ocorrer superinfecções por fungos e outras bactérias. Caso tal se verifique, o tratamento com ampicilina deverá ser descontinuado e substituído por um mais adequado.

Tem sido referido colite pseudomembranosa de ligeira a fatal relacionada com a utilização de antibióticos de largo espectro incluindo ampicilina. Deste modo é importante ser considerado o seu diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos. O tratamento com antibióticos de largo espectro altera a flora normal do cólon e pode provocar um aumento do crescimento de *Clostridioides difficile*. Estudos indicam que a toxina produzida por *C. difficile* é a principal causa de colite associada a antibióticos. Uma vez efetuado o diagnóstico de colite pseudomembranosa, devem ser implementadas medidas terapêuticas apropriadas. Os casos de colite pseudomembranosa ligeira respondem normalmente apenas à interrupção do tratamento. Os casos de colite pseudomembranosa moderada a grave, devem ser controlados com fluidos e eletrólitos, e tratados com fármaco antibacteriano clinicamente eficaz contra *C. difficile*.

Embora raramente, foi referido o prolongamento do tempo de protrombina em doentes a tomar ampicilina. Recomenda-se uma monitorização apropriada quando são prescritos anticoagulantes concomitantemente com a ampicilina.

Aconselha-se a verificação do bom estado funcional dos vários sistemas de órgãos, incluindo renal, hepático e hematopoiético, durante a terapêutica prolongada. Em doentes com insuficiência renal, a dose deve ser ajustada de acordo com o grau de insuficiência (ver secção 4.2).

Em doentes com baixo débito urinário verificou-se a ocorrência de cristalúria. Durante a administração de doses elevadas de ampicilina deve manter-se um aporte hídrico e um débito urinário adequados, por forma a reduzir o risco de cristalúria devido a ampicilina. Em doentes algaliados, o estado do cateter deve ser verificado regularmente (ver secção 4.9).

Interferência com testes serológicos

É recomendado que ao testar a presença da glucose na urina durante terapêutica com ampicilina, devam ser utilizados métodos enzimáticos oxidativos. Podem ocorrer resultados falsamente positivos com a utilização de métodos não enzimáticos.

Sódio

Ampicilina Labesfal 500 mg Pó para solução injetável

Este medicamento contém 32,9 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,64% da ingestão diária máxima de sódio recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Ampicilina Labesfal 1000 mg Pó para solução injetável

Este medicamento contém 65,8 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 3,29% da ingestão diária máxima de sódio recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Alopurinol

A administração concomitante de ampicilina e alopurinol aumenta substancialmente a incidência de erupção cutânea, não se sabendo se tal facto se deve ao alopurinol ou à hiperuricemias habitualmente presente nestes doentes (ver secção 4.4).

Probenecida

Não se recomenda a administração concomitante de probenecida. Probenecida diminui a secreção tubular renal da ampicilina. O seu uso concomitante com ampicilina pode aumentar e prolongar os níveis sanguíneos da ampicilina.

Metotrexato

As penicilinas podem reduzir a excreção do metotrexato provocando um aumento potencial da sua toxicidade.

Contracetivos orais

A eficácia dos contracetivos orais poderá ficar comprometida no caso de terapêutica concomitante com ampicilina, o que poderá resultar numa gravidez não desejada. As mulheres que tomam contracetivos orais deverão ser alertadas para esta situação, devendo ser informadas sobre a necessidade de adoção de métodos de contraceção alternativos (ver secção 4.6).

Exames laboratoriais

Concentrações urinárias elevadas de ampicilina poderão dar origem a resultados falso positivos em testes para determinação da glicosúria que usam o sulfato de cobre como reagente. Desta forma, recomenda-se a utilização de testes de determinação da glicosúria baseados nas reações enzimáticas da glucose-oxidase.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ampicilina em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ampicilina Labesfal apenas deve ser utilizada durante a gravidez, quando claramente necessário.

Amamentação

A ampicilina é excretada em quantidades vestigiais no leite materno, pelo que este medicamento deve ser administrado com precaução em mulheres a amamentar.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre os efeitos de ampicilina na fertilidade humana. Nos estudos em animais, a ampicilina não apresentou efeitos sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, podem ocorrer eventos adversos (por exemplo, reações alérgicas, tonturas, convulsões) que poderão influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas medicamentosas mais comuns são as reacções cutâneas (prurido, exantema), dor abdominal, meteorismo, fezes moles, diarreia, náusea e vómitos.

As reacções adversas estão descritas de acordo com a classificação de sistema de órgãos MedDRA.

As frequências são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/10\,000$), muito raros ($< 1/10\,000$).

Sistema/class e de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Infeções e infestações			Infeção com fungos especialmente durante o tratamento prolongado e/ou uso repetido, tal como a monilíase (Candidíase - infeção por fungos da vagina, boca ou pregas cutâneas).		

				Mielosupressão e alterações hematocitológicas (granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia); Prolongamento da hemorragia e do tempo de protrombina1.
Doenças do sistema imunitário 2,8	Reações cutâneas (prurido, exantema)3	Erupção cutânea morbiliforme4 . Exantema e enantema na região oral5.	Reações alérgicas mais graves como doença do soro, febre medicamentos a, edema angioneurótico , edema da laringe, anemia hemolítica, vasculite ou nefrite alérgicas. Reações cutâneas alérgicas graves, por vezes vesiculosas (dermatite exfoliativa, síndrome de Lyell, eritema multiforme exsudativo, síndrome de Stevens-Jonhson.	Choque anafilático com risco de vida 6.

Doenças do sistema nervoso 9				Tonturas, cefaleia, mioclonus e convulsões (em insuficiência renal ou com doses intravenosas muito elevadas).	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, náuseas, vômitos meteorismo, fezes moles, diarreia ⁷ .			Colite pseudomembranosa ⁸ (na maioria dos casos provocada por Clostridioides difficile).	
Afeções hepatobiliares			Aumento das transaminases		
Doenças renais e urinárias			Cristalúria na administração intravenosa de doses elevadas, nefrite intersticial aguda		Falência renal aguda com excreção de cristais na urina.
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Inchaço e dor, Flebite localizada.			

1 Ver secção 4.4

2 Ver secções 4.3 e 4.4

3 Uma reação imediata do tipo urticária geralmente sugere uma verdadeira alergia às penicilinas e necessita da interrupção do tratamento e instituição de procedimentos médicos adequados. Deve ser procurado aconselhamento médico no que respeita a utilização futura de antibióticos beta-lactâmicos.

4 A reação típica, exantema do tipo sarampo desenvolve-se vários dias (5 a 11) após o início do tratamento.

5 A incidência do exantema é superior em doentes com mononucleose infeciosa ou leucemia linfática.

6 Reações alérgicas são mais prováveis de ocorrer em doentes com tendência para alergias.

7 Estes efeitos indesejáveis são geralmente de natureza ligeira e frequentemente desaparecem durante o tratamento, ou após a interrupção do mesmo.

8 Se existirem sinais de colite pseudomembranosa ou reações graves de hipersensibilidade, o tratamento deve ser descontinuado e prestada assistência médica (ver secção 4.4).

9 Se ocorrer excitação do sistema nervoso, mioclonus ou convulsões, a ampicilina deve ser descontinuada e instituir-se tratamento adequado.

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

Sintomas e sinais de sobredosagem

Foi observada cristalúria associada à ampicilina, sem evidência clínica ou patológica de lesão renal (ver secção 4.4).

Podem ocorrer convulsões em doentes com insuficiência renal ou a receber doses altas.

A ampicilina pode precipitar-se em cateteres urinários, predominantemente após a administração de doses elevadas. A desobstrução dos cateteres deve ser verificada regularmente (ver secção 4.4).

Tratamento de intoxicação

A ampicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise, mas não por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 1.1.1.2 Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Penicilinas. Aminopenicilinas, código ATC: J01CA01

Mecanismo de ação

A ampicilina é um antibiótico semissintético da família das penicilinas (beta-lactâmico) que inibe uma ou mais enzimas (referidas na literatura como proteínas de ligação à penicilina, PBP) na via de síntese metabólica do peptidoglicano bacteriano. Este biopolímero é um componente estrutural da parede bacteriana cuja função está relacionada com a manutenção da forma e integridade celular. A inibição da síntese do peptidoglicano leva a um enfraquecimento da estrutura, normalmente seguido de lise celular e morte da bactéria.

A ampicilina é suscetível de sofrer degradação por beta-lactamases produzidas por estirpes resistentes, pelo que o espetro de atividade da ampicilina não inclui organismos produtores destas enzimas.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

O intervalo de tempo em que se mantém a concentração do fármaco acima da CIM ($T > CIM$) é considerado o principal determinante da eficácia dos antibióticos beta-lactâmicos.

Mecanismos de resistência

Existem dois mecanismos principais de resistência à ampicilina:

- Inativação por beta-lactamases bacterianas
- Alterações das PBP, que reduzem a afinidade do agente antibacteriano ao seu alvo.

Impermeabilidade da bactéria ou mecanismos de efluxo podem causar ou contribuir para a resistência bacteriana, particularmente em bactérias Gram-negativo.

Limites dos testes de suscetibilidade

Os critérios interpretativos CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para a ampicilina e são enumerados no seguinte endereço: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A administração de ampicilina sódica por via IM dá origem a concentrações plasmáticas de forma mais rápida e mais elevadas comparativamente com as resultantes da administração por via oral de doses equivalentes de ampicilina. A administração por via IM de uma dose única de ampicilina em adultos saudáveis, dá origem a um pico de concentração máximo 1 hora após a administração do medicamento, sendo as concentrações séricas baixas ou indetectáveis decorridas 6 - 8 horas.

A administração por via IV dá origem a picos de concentração plasmática imediatos após a conclusão da perfusão, sendo as concentrações séricas ainda detetáveis 6 horas depois.

Distribuição

Cerca de 20% da quantidade sérica total de ampicilina circula ligada às proteínas plasmáticas.

Após administração intramuscular ou intravenosa, podem ser detetadas concentrações terapêuticas de ampicilina na vesícula, tecido abdominal, pele e

tecidos adiposo e muscular; os fluidos com níveis terapêuticos incluem os fluidos peritoneal, sinovial, bílis e pus.

A ampicilina atravessa a barreira placentária, sendo também detetada no leite materno (ver secção 4.6).

A difusão através da barreira hematoencefálica é muito reduzida, exceto nas situações em que se verifica inflamação das meninges.

Biotransformação

A ampicilina é parcialmente excretada na urina sob a forma de ácido penicilóico inativo, em quantidades equivalentes a 10 - 12% da dose inicialmente administrada.

Eliminação

Tal como com outras penicilinas, a principal via de excreção da ampicilina é a renal, mediante mecanismos de secreção tubular e filtração glomerular. A ampicilina sofre recirculação entero-hepática sendo parcialmente excretada pelas fezes.

A semivida média de eliminação da ampicilina varia entre 1 - 1,5 h em indivíduos adultos saudáveis, apresentando uma depuração total média de aproximadamente 259 ml/min em indivíduos saudáveis. Cerca de 60 - 70% da ampicilina administrada numa dose única IM ou 73 - 90% da ampicilina administrada por via IV em dose única são excretados na urina sob a forma inalterada.

O uso concomitante de probenecida retarda a excreção de ampicilina (ver secção 4.5).

Idade

De um modo geral, a semivida de eliminação da ampicilina é mais prolongada nos recém-nascidos do que nas crianças ou nos adultos. As semividas plasmáticas são em geral inversamente proporcionais ao peso a nascença, a idade gestacional e a idade cronológica.

Dada a maior prevalência de insuficiências renais nos idosos, algum cuidado deve ser tomado na seleção da dose e poderá ser útil monitorizar a função renal.

Insuficiência renal

A depuração sérica total da ampicilina diminui com o decréscimo da função renal. Desta forma, as doses na insuficiência renal devem, consequentemente, prevenir a acumulação indesejável de ampicilina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A ampicilina não mostrou potencial teratogénico num estudo realizado no rato. Nos estudos de carcinogénese em roedores, a ampicilina não mostrou potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Devido ao potencial para a incompatibilidade, não se deverá misturar ampicilina sódica e aminoglicosídeos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após reconstituição para administração por via IV e IM
Após reconstituição para uso intravenoso e intramuscular, as soluções retêm a sua potência durante 1 hora. As soluções não devem ser congeladas.

Prazo de validade para administração por perfusão IV

Após reconstituição para perfusão intravenosa, soluções com concentrações até 30 mg/ml retêm pelo menos 90% da sua potência durante 2 a 8 horas à temperatura ambiente e até 72 horas se refrigeradas em diluentes apropriados. Soluções diluídas (30 mg/ml ou menos) retêm a sua potência durante 4 horas à temperatura ambiente ou durante 24 horas se refrigeradas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó estéril é acondicionado em frascos de vidro tipo II com rolha de borracha e cápsula de alumínio.

Cada embalagem contém 50 frascos para injetáveis de pó para solução injetável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

Reconstituição

Preparação de soluções injetáveis para administração por via IM

A reconstituição de Ampicilina Labesfal para uso intramuscular é feita em água para preparações injetáveis (2 ml para Ampicilina Labesfal 500 mg e 4 ml para Ampicilina Labesfal 1000 mg).

Preparação de soluções injetáveis para administração por via IV (injeção única)

Pó para solução injetável a 500 mg

Habitualmente, o solvente é água para preparações injetáveis. Ampicilina Labesfal deve ser dissolvida em 5 ml do solvente.

Pó para solução injetável a 1000 mg

Habitualmente, o solvente é água para preparações injetáveis. Ampicilina Labesfal deve ser dissolvida num volume mínimo de 7,4 ml – 10 ml do solvente.

Para instruções acerca da administração do medicamento após a reconstituição, ver secção 4.2.

Preparação de soluções injetáveis para administração por perfusão IV

As soluções injetáveis de ampicilina sódica devem ser administradas em solventes adequados e numa concentração inferior a 30 mg/ml.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Labesfal – Laboratórios Almiro, S.A.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiros
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo 5168265- 50 unidades de pó para solução injetável, 500 mg, frasco de vidro tipo II para injetáveis.

N.º de registo 5168273- 50 unidades de pó para solução injetável, 1000 mg, frasco de vidro tipo II para injetáveis.

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

Data da primeira autorização: 3 de agosto de 1996

Data da última renovação: 3 de agosto de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

