

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

Rhesonativ 625 UI/ml, solução injetável.

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imunoglobulina humana contra o antígeno D

1 ml de solução contém:

Imunoglobulina humana contra o antígeno D	625 UI (125 µg)
Proteínas humanas	165 mg
Correspondendo a imunoglobulina G um mínimo de	95%

O teor em IgA não ultrapassa 0,05% do teor proteico total.

Uma ampola de 1 ml contém 625 UI (125 µg) de imunoglobulina humana contra o antígeno D.

Uma ampola de 2 ml contém 1250 UI (250 µg) de imunoglobulina humana contra o antígeno D.

A potência é determinada utilizando o ensaio da Farmacopeia Europeia. A equivalência em Unidades Internacionais à Preparação de Referência Internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

Distribuição das subclasses de IgG (valores aproximados):

IgG1 70,5%

IgG2 26,0%

IgG3 2,8%

IgG4 0,8%

O conteúdo máximo em IgA é de 82,5 microgramas/ml.

Produzido a partir do plasma de doadores humanos.

Lista completa de excipientes ver secção 6.1

3 FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução incolor ou de cor amarelada a levemente acastanhada.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia de imunização contra o antígeno D em mulheres Rh(D) negativo com potencial de engravidar

- **Profilaxia pré-natal**
 - Profilaxia pré-natal planeada

- Profilaxia pré-natal de complicações da gravidez nomeadamente: Aborto/ ameaça de aborto, gravidez ectópica ou mola hidatiforme, morte fetal intrauterina, hemorragia transplacentária resultante de hemorragia anteparto, amniocentese, biopsia coriônica, procedimentos obstétricos manipulativos por exemplo, versão cefálica externa, intervenções invasivas, cordocentese, traumatismo abdominal brusco ou intervenção terapêutica no feto.
- **Profilaxia pós-parto**
 - Parto de bebé Rh(D)-positivo (D, D^{fraco}, D^{parcial})

Tratamento de mulheres Rh(D) negativo com potencial de engravidar após transfusão incompatível de sangue Rh(D) positivo ou produtos contendo eritrócitos, como por exemplo concentrados de plaquetas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose de imunoglobulina contra o antígeno D deve ser determinada em função do grau de exposição aos eritrócitos Rh(D) positivos tendo em consideração que 0.5 ml de concentrado de eritrócitos Rh(D) positivo ou 1 ml de sangue total Rh(D) positivo é neutralizado por aproximadamente 10 µg (50 UI) de imunoglobulina contra o antígeno D.

Com base nos ensaios clínicos do Rhesonativ recomendam-se as seguintes doses:

Profilaxia da imunização contra o antígeno D em mulheres Rh(D) negativas

- *Profilaxia pré-natal.* De acordo com as recomendações gerais, atualmente administram-se doses entre os 50 -330 µg ou 250-1650 UI.
 - Profilaxia pré-natal planeada:

Toma única (ex. 250 µg ou 1250 UI) à 28^a – 30^a semana de gestação ou duas doses à 28^a e 34^a semana.
 - Profilaxia pré-natal após complicações da gravidez:

Uma dose única (ex. 125 µg ou 625 UI antes da 12^a semana de gravidez) (ex. 250 µg ou 1250 UI após a 12^a semana de gravidez) deve ser administrada nas primeiras 72 horas, o mais cedo possível, e se necessário repetir em intervalos de 6 a 12 semanas durante a gravidez.

Após a amniocentese e a biopsia coriônica deve ser administrada uma dose única (ex. 250 µg ou 1250 UI).
- *Profilaxia pós-natal.* De acordo com as recomendações gerais, atualmente administram-se doses entre os 100 -300 µg ou 500-1500 UI. Para detalhes sobre o estudo consultar a secção 5.1. Quando se pretende administrar a dose inferior (100 µg ou 500 UI) deve-se determinar a extensão da hemorragia feto materno.

Dose standard: 1250 UI (250 µg).

O tratamento pós-natal deve ser administrado o mais cedo possível dentro das 72 horas após o parto de uma criança Rh(D) positivo (D, D^{fraco}, D^{parcial}). Após as 72 horas, o produto não deve ser recusado mas administrado assim que possível.

A dose pós-natal deve ser administrada mesmo quando se realizou profilaxia pré-natal e o soro materno ainda apresenta atividade residual decorrente desta profilaxia.

Em caso de suspeita de hemorragia feto materno extensa (> 4 ml (0.7% - 0.8% das mulheres), por exemplo, no caso de anemia do feto/recém-nascido ou morte fetal intrauterina, a extensão da hemorragia deve ser determinada por um método adequado para detetar hemoglobina fetal (HbF), por exemplo eluição ácida de Kleihauer-Betke ou citometria de fluxo que identifica especificamente células RhD positivas. As doses de imunoglobulina contra o antígeno D suplementares devem ser administradas em conformidade (10 µg ou 50 UI por cada 0.5 ml de eritrócitos fetais).

Transfusão incompatível de eritrócitos:

A dose recomendada é de 20 µg (100 UI) de imunoglobulina contra o antígeno D por cada 2 ml de sangue total Rh(D) positivo ou 1 ml de concentrado de eritrócitos. Recomenda-se a consulta de um especialista em medicina transfusional para avaliar a exequibilidade de um procedimento de troca de eritrócitos para reduzir a carga de eritrócitos D-positivos em circulação e para definir a dose de imunoglobulina anti-D necessária para suprimir a imunização. Devem ser realizadas análises de seguimento ao conteúdo de eritrócitos D positivos a cada 48 horas e a administração de imunoglobulina contra o antígeno D deve prosseguir até que não existam eritrócitos D positivos detetáveis em circulação. Em qualquer caso, devido ao possível risco de hemólise, sugere-se que não se exceda uma dose máxima de 3000 microgramas (15000 UI).

Recomenda-se a utilização de uma imunoglobulina contra o antígeno D de administração intravenosa para atingir os níveis plasmáticos adequados de imediato. Se o produto para administração intravenosa não estiver disponível, o volume máximo deverá ser administrado por via intramuscular durante vários dias (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças não foram ainda estabelecidas.

Doentes com excesso de peso

Em caso de doentes com excesso de peso/obesos, deve ser considerada a utilização de um produto anti-D intravenoso (ver secção 4.4).

Modo de administração

Rhesonativ deve ser injetado por via intramuscular.

Se forem necessários grandes volumes (> 2 ml nas crianças e > 5 ml nos adultos), é aconselhável administrá-los em doses divididas e em locais de injeção diferentes.

No caso de a administração intramuscular estar contraindicada (distúrbios da coagulação), deve ser utilizado um produto intravenoso alternativo. A injeção pode ser administrada por via subcutânea caso não exista qualquer produto intravenoso disponível. Neste caso, aplicar com uma compressa uma ligeira pressão manual no local da injeção.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer dos excipientes descritos na secção 6.1.

Hipersensibilidade às imunoglobulinas humanas, especialmente em doentes com anticorpos contra a IgA.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido ao risco de choque deve-se assegurar que o Rhesonativ não é administrado num vaso sanguíneo. As injeções têm de ser administradas por via intramuscular, tendo o cuidado de puxar o êmbolo da seringa antes da injeção para confirmar que a agulha não se encontra num vaso sanguíneo.

No pós-natal, o produto destina-se ao uso materno e não deve ser administrado ao recém-nascido.

O produto não se destina a doentes Rh(D) positivos nem a doentes já imunizados contra o antígeno D.

Após a administração, os doentes devem ser mantidos sob vigilância durante pelo menos 20 minutos. Em caso de administração intravenosa acidental, o período de vigilância é de pelo menos 1 hora.

Hipersensibilidade

As autênticas reações de hipersensibilidade são raras mas podem ocorrer reações alérgicas à imunoglobulina humana contra o antígeno D. Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo urticária, sensação de opressão torácica, dificuldades respiratórias, hipotensão e reações anafiláticas. O tratamento depende da natureza e gravidade da reação adversa.

Rhesonativ contém pequenas quantidades de IgA. Apesar de a imunoglobulina humana contra o antígeno D ter sido usada com sucesso no tratamento de doentes com deficiência seletiva de IgA, as pessoas com deficiência de IgA podem potencialmente desenvolver anticorpos à IgA e reações anafiláticas após a administração de medicamentos derivados do plasma contendo IgA. O médico assistente deverá avaliar o benefício e o potencial risco de uma reação de hipersensibilidade.

Raramente, a imunoglobulina contra o antígeno D pode provocar uma descida da pressão sanguínea e reação anafilática mesmo em doentes que tenham tolerado tratamentos prévios com imunoglobulinas humanas.

Em caso de suspeita de reação alérgica ou do tipo anafilático, deve-se interromper de imediato a injeção. Em caso de choque, deve instituir-se o tratamento apropriado.

Reações hemolíticas

Os doentes que recebem doses elevadas de imunoglobulina contra o antígeno D, por transfusão incompatível, devem ser vigiados clinicamente e por parâmetros biológicos devido ao risco de reação hemolítica.

Tromboembolismo

O uso de imunoglobulinas foi associado a um maior risco de reações tromboembólicas incluindo enfarte do miocárdio, trombose, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Apesar de não terem sido observadas reações tromboembólicas associadas ao Rhesonativ os doentes devem estar suficientemente hidratados antes da utilização de imunoglobulinas. Nos doentes com fatores de risco pré-existentes para acidentes tromboembólicos (tais como hipertensão, diabetes mellitus e histórico de vasculopatias ou episódios trombóticos, doentes com distúrbios trombofílicos herdados ou adquiridos, doentes com períodos de imobilização prolongados, doentes com quadro hipovolémico grave, doentes com patologias que aumentam a viscosidade sanguínea) devem ser tomadas precauções especiais, em especial quando são prescritas doses maiores de Rhesonativ.

Os doentes devem ser informados acerca dos primeiros sintomas de acontecimentos tromboembólicos, incluindo falta de ar, dor e inchaço de um dos membros, défices

neuroológicos focais e dor torácica, e devem ser aconselhados a contactar o seu médico assistente imediatamente após o início dos sintomas.

Interferência com testes serológicos

Após a injeção da imunoglobulina, a subida transitória do título dos diversos anticorpos transmitidos por imunidade passiva ao sangue do doente, pode dar origem a resultados falsamente positivos nos ensaios serológicos.

A transmissão passiva de anticorpos contra antigénios eritrocitários, por exemplo, A, B, D pode interferir com algumas análises serológicas aos anticorpos dos eritrócitos, como por exemplo a pesquisa de antiglobulina (teste de Coombs) especialmente nos recém-nascidos Rh(D) positivos cujas mães receberam profilaxia pré-natal.

Doentes com excesso de peso/obesos

No caso de doentes com excesso de peso/obesos deve ser considerada a utilização de um produto anti-D intravenoso.

Agentes transmissíveis

As medidas habitualmente tomadas para prevenir infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, incluem a seleção de dadores, a triagem de cada uma das doações e pools plasmáticos para marcadores de infeção específicos e a inclusão de passos eficazes no processo de produção para a inativação/eliminação de vírus. Apesar destas medidas, quando se administram medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, é impossível excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isto aplica-se também a vírus desconhecidos ou novos, bem como a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com invólucro como, por exemplo, o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da Hepatite B (VHB), o vírus da Hepatite C (VHC) e para o vírus sem invólucro da Hepatite A (VHA).

As medidas tomadas poderão ter uma eficácia limitada contra os vírus sem invólucro, como é o caso do parvovírus B19.

A experiência clínica aponta para a ausência de transmissão da hepatite A ou do parvovírus B19 com imunoglobulinas e permite assumir que o conteúdo de anticorpos tem um contributo importante para a segurança viral.

Recomenda-se vivamente que, sempre que se administre Rhesonativ, o nome e o número de lote do produto sejam registados para manter uma ligação entre o doente e o lote do produto.

Informações importantes sobre alguns ingredientes de Rhesonativ

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 ml (625 UI), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vacinas de vírus vivos atenuados

As vacinas de vírus vivos atenuados (como as vacinas contra o sarampo, rubéola, ou papeira) devem ser adiadas por um período de 3 meses após a administração da imunoglobulina humana contra o antigénio D, porque pode ficar comprometida a eficácia das mesmas.

Se houver necessidade de administrar imunoglobulina contra o antígeno D entre 2 a 4 semanas após a vacina com vírus vivos atenuados a eficácia desta vacinação pode estar comprometida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Este produto é para ser utilizado em mulheres grávidas.

Amamentação

Este produto pode ser utilizado durante a amamentação.

As imunoglobulinas são excretadas no leite humano. Num estudo envolvendo crianças nascidas de mais de 450 mulheres que receberam Rhesonativ na dose padrão pós-parto não foram notificadas reações adversas relacionadas com o produto.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com o Rhesonativ. A experiência clínica com a imunoglobulina humana contra o antígeno D sugere que não são de esperar efeitos prejudiciais na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Rhesonativ não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Ocasionalmente, podem ocorrer reações adversas tais como calafrios, cefaleia, tonturas, febre, vômitos, reações alérgicas, náusea, artralgia, baixa tensão arterial e dor moderada na parte inferior das costas.

Raramente, as imunoglobulinas humanas podem causar uma diminuição súbita da tensão arterial e, em casos isolados, choque anafilático, mesmo quando o doente não demonstrou qualquer hipersensibilidade a uma administração anterior.

Reações nos locais de injeção: inchaço, dor, vermelhidão, endurecimento, calor localizado, prurido, equimoses, dor e sensibilidade no local da administração e erupções cutâneas; algumas dessas reações podem ser prevenidas fracionando doses maiores por diversos locais de injeção.

Para informações sobre agentes transmissíveis consultar secção 4.4.

Os dados de frequência de reações adversas ocorridas nos ensaios clínicos não são robustos. Foram reportadas as seguintes reações adversas:

A seguinte tabela está de acordo com o sistema de classificação de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferencial).

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reação adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Reações hemolíticas	desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Choque anafilático, Reação anafilática/anafilactoide, Hipersensibilidade	desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	desconhecida
Cardiopatias	Taquicardia	desconhecida
Vasculopatias	Hipotensão	desconhecida
Doenças respiratórias, torácica e do mediastino	Dificuldade respiratória	desconhecida
Doenças gastrointestinais	Vômitos, Náusea	desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reação cutânea, Eritema, Prurido, Urticária	desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre, Desconforto torácico, Indisposição (mal-estar), Calafrios, Inchaço, dor, eritema, endurecimento, rubor, prurido, erupção cutânea e comichão no local de administração	desconhecida

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 sistema nacional de notificação no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

As consequências de uma sobredosagem são desconhecidas. No tratamento da incompatibilidade transfusional, os doentes tratados com doses muito elevadas de imunoglobulina humana contra o antigénio D devem ser monitorizados clinicamente e por parâmetros biológicos devido ao risco de reações hemolíticas.

Em pessoas Rh(D) negativas, a sobredosagem não deverá resultar numa maior frequência ou maior gravidade de efeitos indesejáveis do que a dose padrão.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.3 Vacinas e imunoglobulinas, imunoglobulinas, imunoglobulinas específicas: imunoglobulina contra o antígeno-D, código ATC: J06BB01

Imunoglobulina humana contra o antígeno D contém anticorpos específicos (IgG) contra o antígeno Rh(D) dos eritrócitos humanos.

Durante a gravidez e, especialmente, durante o parto, os eritrócitos do feto podem entrar na circulação materna. Quando a mulher é Rh(D) negativa e o feto é Rh(D) positivo, a mulher pode ficar imunizada contra o antígeno D e produzir anticorpos contra o antígeno D que atravessam a placenta e podem causar a doença hemolítica do recém-nascido.

A imunização passiva com imunoglobulina contra o antígeno D previne a imunização Rh(D) em mais de 99% dos casos, desde que a dose de imunoglobulina contra o antígeno D seja suficiente e administrada o mais rapidamente possível após a exposição aos eritrócitos fetais Rh(D) positivos.

O mecanismo pelo qual a imunoglobulina contra o antígeno D evita a imunização contra eritrócitos Rh(D) positivos é desconhecido. A supressão pode estar relacionada com a eliminação sanguínea das hemácias antes de encontrarem os locais imunocompetentes ou dever-se a mecanismos mais complexos de reconhecimento e apresentação de antígenos estranhos pelas células apropriadas e nos locais apropriados quando estão na presença ou ausência do anticorpo.

Estudos realizados em doentes com profilaxia pós-parto (estudo 1-6) e em doentes com profilaxia pré-natal (estudo 7)

Os ensaios clínicos realizados com o Rhesonativ tiveram como objetivo inicial avaliar a eficácia e a segurança do produto. A tabela seguinte resume os principais resultados em termos de eficácia:

Estudo n°	Indicação clínica, n° de indivíduos	Tipo Rh Mãe/criança	Incidência de anticorpos contra o antígeno D	Período de seguimento
1	PPP, n=1.937	Negativa/positiva	0.4%	6 meses
2	PPP, n=2.117 PPP, n=723	Negativa/positiva Criança seguinte positiva	0.1% 0.7%	4-6 meses Na gravidez ou parto seguinte
3	PPP, n=917	Negativa/positiva	0.3%	6 meses
4	PPP, n=665	Negativa/positiva	0.2%	6 meses
5	PPP, n=608 PPN*, n=103	Negativa/positiva	0.3% 0%	6-8 meses 8 meses

6	PPP, n=475	Negativa/positiva	0%	nd
7	PPN* e PPP, n=529	Negativa/positiva	0.4%	8 meses

PPP = profilaxia pós-parto, PPN = profilaxia pré-natal; nd = informação não disponível, *6-8 semanas antes da data de parto prevista

Destes estudos pode concluir-se com razoabilidade que o tratamento com Rhesonativ é eficaz na profilaxia contra o antígeno D.

Estudo na transfusão de componentes sanguíneos Rh incompatível

O Estudo 8 avalia a eficácia do Rhesonativ em 21 voluntários Rh negativo aos quais foram administrados eritrócitos fetais, ABO compatível e Rh positivo, nas seguintes quantidades: 10 ml de sangue do cordão (1 caso) 25 ml (10 casos) e 50 ml (10 casos). Dois a três dias mais tarde foi administrada uma dose de 260 µg de Rhesonativ por via intramuscular. Após um período de seguimento de 6 meses (em 1 caso 9 meses) nenhum dos voluntários desenvolveu evidência serológica de imunização contra o antígeno D. Mais tarde, entre 6 meses a 2,5 anos, 8 dos voluntários do grupo de 25 ml e 10 voluntários do grupo de 50 ml receberam 5 ml de sangue fetal ABO compatível e Rh positivo. Dois a três dias mais tarde foi administrada uma dose de Rhesonativ, respetivamente 260 µg e 333 µg. Após um período de seguimento de 6 meses (em 1 caso 8 meses) nenhum voluntário apresentou anticorpos contra o antígeno D.

Concluiu-se que a profilaxia Rh é obtida com 10 µg de imunoglobulina contra o antígeno D por ml de sangue fetal. Relativamente à imunização contra o antígeno D por hemorragia feto materno, concluiu-se que a dose de 260 µg de Rhesonativ preveniu a imunização Rh serologicamente detetável em 998 de 1000 mães Rh negativas.

Estudos farmacocinéticos com Rhesonativ

Os efeitos farmacocinéticos e de resultados básicos com o Rhesonativ foram investigados em quinze grávidas Rh negativas a quem foi administrado Rhesonativ por via intramuscular às 28 semanas de gestação. As doses foram de 125 µg em 8 grávidas e de 250 µg em 7. Além disso, foi administrada a dose mais pequena a três mulheres Rh negativas não grávidas.

A semivida biológica da imunoglobulina contra o antígeno D após uma injeção intramuscular de 125 µg nestas mulheres esteve em linha com o que seria de esperar na literatura (consultar secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A imunoglobulina humana contra o antígeno D administrada por via intramuscular é absorvida lentamente para a circulação sanguínea, atingindo o máximo após 2-3 dias.

A imunoglobulina humana contra o antígeno D tem uma semivida de 3-4 semanas. A semivida pode variar de doente para doente.

A imunoglobulina G e os complexos de IgG são desintegrados nas células do sistema retículo endotelial.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados de segurança não clínicos para imunoglobulina humana contra o antígeno D.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicina
Cloreto de sódio
Acetato de sódio
Polissorbato 80
Água para Preparações Injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

O conteúdo de uma ampola aberta deverá ser utilizado de imediato.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Manter a ampola dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml e 2 ml de solução numa ampola (vidro do tipo I).

Tamanhos das embalagens: 1x1 ml, 1x2 ml e 10x2 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O medicamento deve estar à temperatura ambiente ou corporal antes de ser utilizado.

A solução apresenta-se incolor ou de cor amarelada a levemente acastanhada. Não utilizar soluções turvas ou que apresentem depósito.

Todo o produto remanescente e material usado devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.
R. dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dtº.
1700-268 Lisboa
Portugal

8 NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5768387 – 1 ampola de solução injetável com 1 ml, 625 U.I./ml, frasco de vidro tipo I

Nº de registo: 5768486 –1 ampola de solução injetável com 2 ml, 625 U.I./ml, frasco de vidro tipo I

Nº de registo: 5768585 –10 ampolas de solução injetável com 2 ml, 625 U.I./ml, frasco de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 6 de setembro de 1976

Data da última renovação: 1 de janeiro de 2012

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2018