

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Octaplas 45-70 mg/ml Solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é plasma humano. 1 ml de solução contém 45 -70 mg/ml de proteínas do plasma humano.

Conteúdo detalhado em fatores e inibidores da coagulação, ver secção 5.1, tabela 2.

Excipientes:

Sódio - 1,91 mg/ml (sob a forma de citrato de sódio di-hidratado e fosfato monossódico di-hidratado)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

A solução congelada é amarelada.

O plasma descongelado é transparente a ligeiramente opalescente e sem partículas sólidas ou gelatinosas.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

- Deficiências complexas em fatores de coagulação tais como coagulopatias devidas a deficiência hepática grave, transfusão maciça.

- Deficiência isolada de um fator de coagulação sempre que não esteja disponível o concentrado de fator de coagulação específico (por exemplo: FV, FXI) ou em situações de emergência quando não seja possível um diagnóstico laboratorial preciso.

- Em situações de emergência ou insuficiência hepática, na reversão rápida do efeito dos anticoagulantes orais (tipo cumarínico ou indanodiona), quando a administração de vitamina K seja insuficiente e quando não esteja disponível um concentrado de complexo de protrombina.

- Hemorragias potencialmente perigosas durante terapia fibrinolítica (por exemplo, o uso de ativadores do plasminogénio tecidual) quando as medidas convencionais falharem.

- Na plasmaferese terapêutica incluindo o tratamento da PTT (Púrpura Trombocitopénica Trombótica).

- Na plasmaferese de grandes volumes, Octaplas só deve ser usado para corrigir problemas da coagulação na presença de hemorragia anormal.

#### 4.2 Posologia e modo e administração

##### Posologia

A dose depende da situação clínica individual e da patologia subjacente. Regra geral, é aceitável como dose inicial administrar 12 -15 ml de Octaplas/kg de peso corporal. Esta dose deve aumentar os níveis dos fatores de coagulação do doente em 25%.

É importante monitorizar as respostas clínica e laboratorial através do tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT), relevante para avaliar a via intrínseca ou de contacto da cascata da coagulação, tempo de protrombina (PT), relevante para avaliar a via extrínseca ou dependente do fator tecidual e, também, para determinar o International Normalised Ratio (INR) e/ou outros fatores de coagulação específicos (por exemplo, determinação de fibrinogénio pelo método de Clauss).

- Deficiências em fatores de coagulação:

Em doentes com deficiência em fatores de coagulação, o efeito hemostático adequado nas hemorragias ou cirurgias menores ou moderadas é normalmente obtido após a infusão de 5 - 20 ml de Octaplas/kg de peso corporal. Esta dose deve aumentar os níveis dos fatores de coagulação do doente entre 10 - 33%. Nas hemorragias ou cirurgias maiores, é aconselhável consultar um médico especialista.

- Púrpura trombocitopénica trombótica e hemorragias durante plasmaferese de grandes volumes:

Na plasmaferese terapêutica é aconselhável consultar um médico especialista.

Na púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o volume total de plasma deve ser substituído por Octaplas.

##### Modo de administração

A administração de Octaplas deve respeitar a identidade ABO (plasma A para recetor do grupo A, B para B, O para O e AB para AB). Em situações de emergência o Octaplas com grupo AB pode ser administrado como plasma universal a todos os doentes.

O Octaplas, após ser descongelado conforme descrito na secção 6.6, deve ser administrado por via intravenosa, através de um conjunto de perfusão munido de filtro. Deve ser utilizada técnica asséptica durante toda a perfusão.

Devido ao risco de toxicidade ao citrato, a velocidade de perfusão não deve exceder 0.020 - 0.025 mmol de citrato/kg de peso corporal/min, o que corresponde a uma velocidade de perfusão inferior a 1 ml de Octaplas/kg de peso corporal/min. O efeito tóxico do citrato pode ser minimizado pela administração de gluconato de cálcio I.V. em outra veia.

##### População pediátrica

A experiência em crianças é limitada.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1. ou dos resíduos do processo de fabrico declarados na secção 5.3.

Deficiência em IgA com anticorpos anti-IgA.

Deficiência grave em proteína S.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Octaplas não deve ser utilizado:

Como expensor de volume.

Nas hemorragias causadas por deficiência de fatores de coagulação quando está disponível o concentrado específico.

Para corrigir situações de hiperfibrinólise no transplante hepático ou outra situação complexa da hemostase causadas por deficiência em inibidor da plasmina (PI) também denominado alfa-2-plasminogênio. Nestes doentes, o tratamento com agentes antifibrinolíticos, tais como o ácido  $\epsilon$ -aminocapróico e o ácido tranexâmico, deve ser iniciado como primeira linha e de preferência antes de uma fibrinólise excessiva.

Octaplas deve ser utilizado com precaução nas seguintes situações:

Deficiência em IgA.

Alergia às proteínas do plasma humano.

Reação prévia ao plasma fresco congelado ou ao Octaplas.

Descompensação cardíaca latente ou manifesta.

Edema pulmonar.

A atividade em proteínas S no Octaplas é reduzida em relação ao plasma normal (ver secção 5.1). Para reduzir o risco de tromboembolismo venoso deve-se implementar as medidas consideradas adequadas em todos os doentes de risco para complicações tromboembólicas.

A seleção de dadores, a análise individual das dádivas e pools plasmáticas com marcadores específicos de infeções e a inclusão no processo de fabrico de etapas de remoção/inativação de vírus e príões, constituem medidas standard na prevenção de infeções resultantes do uso de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano. No entanto, quando são administrados medicamentos derivados do sangue ou do plasma, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser completamente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes, assim como a outros agentes patogénicos.

O pool de plasma usado no fabrico de Octaplas contém no máximo 1520 dádivas individuais.

O risco do Octaplas transmitir agentes infecciosos é primeiramente reduzido pela pesquisa de material genómico em cada pool de plasma. Apenas são utilizadas as pools de plasma que apresentem resultados negativos em todos os testes serológicos aplicáveis e adicionalmente, por pesquisa de genoma viral, testem negativo para VIH, VHB, VHC e VHA e com, no máximo, 10.0 UI/microlitro de Parvovirus B19.

O Octaplas é sujeito a uma inativação viral por tratamento solvente/detergente (S/D) com uma mistura de 1% de tri-n-butil fosfato (TNBP) e 1% de octoxynol (Triton X-100) durante 1-1,5 horas a 30°C. Este tratamento demonstrou capacidade para inativar, em 1 minuto, abaixo do limite de deteção, o VIH e os vírus modelo

para as hepatites B e C. O fator de redução global foi entre  $>5,4 - > 6,3 \log_{10}$  em 30 minutos. As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus de envólucro lipídico.

No processo de fabrico do Octaplas foi introduzida, com sucesso, uma etapa considerada eficaz na remoção do agente infeccioso da variante Creutzfeldt Jakob, caso este esteja presente no plasma. A capacidade de remoção demonstrada foi de  $>9,1 \log_{10}$  partículas infecciosas (ID) para um pool de fabrico de 380 litros.

As medidas tomadas podem ser de valor limitado para os vírus sem envólucro lipídico como a hepatite A, hepatite E e o Parvovírus B19. No entanto, a segurança do Octaplas para vírus sem envólucro lipídico reside na presença de um título mínimo de anticorpos no pool de plasma que demonstraram ser neutralizantes contra o VHA e o Parvovírus B19. O potencial risco de uma infeção por vírus sem envólucro deve ser avaliado face ao benefício da inativação de vírus com envólucro lipídico como o VIH, VHC e VHB, pelo tratamento solvente detergente, e a remoção de príões.

A infeção por Parvovírus B19 pode ser grave na grávida (risco de infeção fetal) e em pessoas com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (p.e. anemia hemolítica). A hepatite viral E pode também ser grave na mulher grávida não imunizada. Nestes casos, o Octaplas só deve ser administrado se realmente indicado.

Recomenda-se a vacinação apropriada (hepatite A e B) dos doentes que recebem regularmente derivados do plasma humano.

No interesse do doente recomenda-se que, sempre que possível e cada vez que seja administrado Octaplas, fique registado o nome e número de lote na ficha clínica individual para manter a rastreabilidade do lote.

A administração de Octaplas baseia-se na identidade ABO com o grupo sanguíneo do recetor (plasma A para recetor do grupo A, B para B, O para O e AB para AB). Em situações de emergência, o Octaplas com o grupo AB pode ser administrado como plasma universal a qualquer doente independentemente do seu grupo sanguíneo.

Os doentes devem ser observados durante e, no mínimo, até 20 minutos após o fim da administração do Octaplas.

Em caso de reação anafilática ou choque, a perfusão deverá ser interrompida de imediato e iniciado o tratamento adequado conforme as recomendações para o tratamento do choque.

A informação sobre a utilização de Octaplas em recém-nascidos é muito limitada. O produto apenas deverá ser utilizado em recém-nascidos se os benefícios forem claramente superiores aos riscos.

Este medicamento contém no máximo 920 mg de sódio por saco, equivalente a 46% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto.

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

Interações:

Desconhecem-se interações com outros medicamentos.

Incompatibilidades:

O Octaplas pode ser misturado com eritrócitos e plaquetas.

O Octaplas não deve ser misturado com outros medicamentos devido à possibilidade de ocorrer precipitação ou inativação.

Soluções contendo cálcio não devem ser administradas na mesma linha de administração do Octaplas devido à possibilidade de formação de coágulos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A segurança de Octaplas durante a gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Este produto só deve ser usado durante a gravidez ou aleitamento se realmente indicado.

Quanto ao potencial risco de transmissão de Parvovírus B19 e hepatite E (VHE), ver secção 4.4.

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

Após a administração o doente deve manter-se em repouso durante a primeira hora.

Não há qualquer indicação de que Octaplas impeça o doente de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

- Reações alérgicas agudas ligeiras (por exemplo urticária, febre, calafrios, náusea, vômito e dor abdominal ou lombar) por hipersensibilidade a proteínas são comuns.

- Reações alérgicas agudas e por vezes graves (anafiláticas e anafilactoides) caracterizadas por eritema, hipotensão, dor subesternal, broncoespasmo, dispneia e colapso cardiorrespiratório são raras.

- Velocidade de administração elevada pode causar efeitos cardiovasculares como resultado de uma reação de toxicidade ao citrato (descida em cálcio ionizado) especialmente em situações de disfunção hepática. Durante a plasmaferese os sintomas atribuíveis a uma reação de toxicidade ao citrato por exemplo fadiga, parestesia, tremor e hipocalcemia são raros.

- A administração de Octaplas deve respeitar a identidade ABO (plasma A para recetor do grupo A, B para B, O para O e AB para AB). No caso de uma transfusão incompatível, os anticorpos específicos contra os grupos sanguíneos ABO presentes no Octaplas vão ligar-se aos antigénios presentes nos glóbulos vermelhos do recetor e originar hemólise imediata ou tardia.

- Para informações sobre segurança contra patogénios, ver secção 4.4.

Durante os ensaios clínicos e a experiência pós comercialização com o produto precedente do Octaplas foram identificadas as seguintes reações adversas:

Tabela 1: Reações adversas identificadas para o produto precedente ao Octaplas

Sistema de classe de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ , <1/10) ou $\geq 1\%$ e < 10%	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , <1/100) ou $\geq 0,1\%$ e < 1%	Raros ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000) ou $\geq 0,01\%$ e < 0,1%	Muito raros (<1/10.000) < 0,01%
Doenças do sangue e do sistema linfático				Anemia hemolítica Diateses hemorrágicas
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilactóide	Hipersensibilidade	Choque anafilático Reação anafilática
Perturbações do foro psiquiátrico				Ansiedade Agitação Inquietude
Doenças do sistema nervoso		Hipoestesia		Tonturas Paraestesia
Cardiopatias				Paragem cardíaca Arritmia Taquicardia
Vasculopatias				Tromboembolismo Hipotensão Hipertensão Colapso circulatório Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hipoxia		Falência respiratória Hemorragia pulmonar Broncoespasmo Edema pulmonar Dispneia Dificuldades respiratórias
Doenças gastrointestinais		Vómito Náusea		Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária Prurido			Erupções eritematosas Hiperhidrose
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo				Dor lombar
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Febre		Dor no peito Desconforto no torax Calafrios Edema localizado Mau-estar Reação no local de administração

Sistema de classe de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ , <1/10) ou $\geq 1\%$ e < 10%	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , <1/100) ou $\geq 0,1\%$ e < 1%	Raros ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000) ou $\geq 0,01\%$ e < 0,1%	Muito raros (<1/10.000) < 0,01%
Exames complementares de diagnóstico				Teste para anticorpos positivo Redução da saturação de oxigénio
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Sobrecarga circulatória relacionada com a transfusão Toxicidade ao citrato Reação hemolítica transfusional

#### Toxicidade ao citrato

Doentes com velocidade de administração elevada, doentes com doença hepática e doentes a fazer plasmaferese podem ter sintomas de toxicidade ao citrato relacionados com a hipocalcemia, tais como, efeitos cardiovasculares, fadiga, ansiedade, formigueiro perioral, parestesia, náusea, vômitos, caibras, espasmos, tremor, convulsões, hipotensão, bradicardia, arritmia, intervalo QT prolongado (ECG) e/ou outros distúrbios eletrolíticos (por exemplo, alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipocalémia).

#### 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. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através 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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Pode ocorrer hipervolemia, edema pulmonar e/ou falência cardíaca com doses ou velocidade de administração elevadas.

Uma velocidade de administração elevada pode provocar efeitos cardiovasculares como resultado da toxicidade ao citrato (deficiência em cálcio ionizado) especialmente em doentes com disfunção hepática.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.4.2 – Sangue. Anti-hemorrágicos. Hemostáticos.  
12.6 - Corretivos da volémiac e das alterações eletrolíticas. Substitutos do plasma e das frações proteicas do plasma, código ATC: B05AA

O conteúdo e distribuição das proteínas no Octaplas estão de acordo com a distribuição das proteínas no plasma humano numa concentração final de 45 - 70 mg/ml. A maioria das proteínas encontra-se nos limites normais da população de doadores saudáveis (ver tabela 2). A partir de uma concentração média de proteínas totais de 58 mg/ml, a albumina contribui em 50% (29 mg/ml) e as classes de imunoglobulinas G, A e M estão presentes com níveis de 8.1, 1.6 e 0.8 mg/ml, respetivamente. Os lípidos e lipoproteínas plasmáticas encontram-se em quantidade reduzida por serem eliminados durante o tratamento solvente/detergente utilizado para a inativação viral. Este facto não apresenta relevância clínica nas indicações do Octaplas.

O processo de fabrico do Octaplas reduz as variações inter individuais de conteúdo proteico e mantém as proteínas num estado funcional. O Octaplas apresenta a mesma atividade terapêutica média das unidades individuais de PFC mas é mais padronizado que estas. No produto final é determinado o conteúdo dos fatores da coagulação V, VIII e XI e dos inibidores, proteína C, proteína S e inibidor da plasmina. Garante-se uma atividade de coagulação mínima de 0.5 UI/ml para cada fator de coagulação. Para os inibidores da coagulação garante-se um conteúdo mínimo igual ou superior a 0.7, 0.3 e 0.2 UI/ml, respetivamente. O conteúdo em fibrinogénio varia entre 1.5 e 4.0 mg/ml. Exceto para o inibidor da plasmina (alfa2-plasminogénio) que é ligeiramente inferior aos valores de referência para as dádivas de PFC individuais, todos os restantes parâmetros clinicamente importantes estão entre os percentis 2.5-97.5 (tabela 2). No Octaplas, o padrão multimérico do fator von Willebrand é idêntico ao do plasma humano normal.

Tabela 2: Parâmetros globais e de fatores da coagulação e inibição específicos no Octaplas

Parâmetros	Octaplas Média ± desvio padrão (n =5)	Limites de referência*
Tempo de tromboplastina parcial ativada [s]	30 ± 1	28-41
Tempo de protrombina [s]	11 ± 0	10-14**
Fibrinogénio [mg/ml]	2.6 ± 0.1	1.5-4.0**
Fator II da coagulação [UI/ml]	1.01 ± 0.07	0.65-1.54
Fator V da coagulação [UI/ml]	0.76 ± 0.05	0.54-1.45
Fator VII da coagulação [UI/ml]	1.09 ± 0.05	0.62-1.65
Fator VIII da coagulação [UI/ml]	0.80 ± 0.07	0.45-1.68



Fator IX da coagulação [UI/ml]	0.88 ± 0.10	0.45-1.48
Fator X da coagulação [UI/ml]	0.99 ± 0.05	0.68-1.48
Fator XI da coagulação [UI/ml]	0.88 ± 0.04	0.42-1.44
Fator XII da coagulação [UI/ml]	1.04 ± 0.08	0.40-1.52
Fator XIII da coagulação [UI/ml]	1.03 ± 0.06	0.65-1.65
Antitrombina [UI/ml]	0.86 ± 0.11	0.72-1.45
Heparina cofactor II [UI/ml]	1.12 ± 0.05	0.65-1.35
Proteína C [UI/ml]	0.86 ± 0.08	0.58-1.64
Proteína S [UI/ml]	0.63 ± 0.08	0.56-1.68
Atividade do cofactor ristocetina(FvW:RCO) [UI/ml]	0.93 ± 0.08	0.45-1.75
Atividade ADAMTS13# [UI/ml]	1.13 ± 0.17	0.50-1.10**
Plasminogénio [UI/ml]	0.84 ± 0.06	0.68-1.44
Inibidor da plasmina## [UI/ml]	0.61 ± 0.04	0.72-1.32

\* definido para um percentil entre 2.5 – 97.5 com base nos resultados de 100 dadores de sangue saudáveis ou

\*\* de acordo com o folheto informativo do teste

# metaloproteína de clivagem dos multímeros do fator de von Willebrand (apresenta atividade de desintegrina e protease)

## alfa2-plasminogénio

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Octaplas apresenta as mesmas propriedades farmacocinéticas do Plasma Fresco Congelado.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A inativação viral é efetuada pelo método solvente/detergente utilizando a mistura de 1% de tri-(n-butil)fosfato (TNBP) e 1% de Octoxinol (Triton X-100). Os reagentes SD são removidos durante o processo de purificação. O produto acabado apresenta uma concentração máxima de 2 microgramas/ml de TNBP e de 5 microgramas/ml de Octoxinol.

Os estudos farmacológicos e toxicológicos em animais indicam que estes valores residuais não apresentam problemas clínicos para as indicações e dosagens indicadas.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio di-hidratado,  
Fosfato monossódico di-hidratado e  
Glicina

### 6.2 Incompatibilidades

O Octaplas pode ser misturado com eritrócitos e plaquetas.

O Octaplas não deve ser misturado com outros medicamentos devido à possibilidade de ocorrer precipitação ou inativação.

Soluções contendo cálcio não devem ser administradas na mesma linha de administração do Octaplas devido à possibilidade de formação de coágulos.

### 6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após descongelamento, o produto pode ser armazenado durante 5 dias entre +2°C e +8°C ou durante 8 horas entre +20°C e +25°C.

Após abertura do saco, o produto deve ser usado de imediato.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no congelador a temperatura inferior a -18°C.

Conservar ao abrigo da luz.

Condições de conservação do medicamento após descongelamento, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Sacos estéreis, com capacidade de 300 ml, de PVC selados exteriormente com filme de poliamida/polietileno contendo 200 ml de Octaplas com grupo ABO específico.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não utilizar depois de ultrapassado o prazo de validade inscrito na embalagem.

Descongelamento do Octaplas:

Banho de água:

Descongelar o saco dentro da película externa para prevenir a contaminação da entrada do saco pela água do banho.

O tempo de descongelação mínimo é de 30 minutos a 37°C, num banho de água com boa circulação. A temperatura do banho não deve nunca exceder os 37°C nem ser inferior a 30°C.

O tempo de descongelação depende do número de sacos inseridos no banho de água. Se forem descongelados vários plasmas em paralelo, o processo de descongelação pode ser prolongado mas não deve exceder os 60 minutos.

Sistemas de descongelação a seco como SAHARA-III:

Colocar o saco no prato de agitação conforme as instruções do fabricante e descongelar o plasma utilizando a função de aquecimento rápido. Quando o mostrador indicar que o Octaplas se encontra a 37°C, terminar o processo e remover o saco

Recomenda-se utilizar um protocolo impresso para registar a evolução da temperatura e as mensagens de erro em caso de falha do equipamento.

Outros processos:

Podem ser utilizados outros processos para descongelar o Octaplas desde que validados para esse fim.

Aquecer o conteúdo do saco a 37°C antes da administração. A temperatura do Octaplas não deve exceder os 37°C. Remover a película externa e examinar o saco para deteção de qualquer defeito. O conteúdo de sacos defeituosos não deve ser utilizado.

Evitar agitar.

A solução deverá ser límpida. Não utilizar soluções turvas ou com depósito.

Não voltar a congelar o Octaplas. Toda a solução remanescente deve ser eliminada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.  
Rua dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dto.  
1700-268 Lisboa  
Portugal  
Tel: 21 816 08 20  
Fax: 21 816 08 30

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

N.º de registo: 2830487- 200 ml de solução para perfusão, 45 - 70 mg/ml, saco estéril de PVC selado exteriormente com filme de poliamida/polietileno

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

Data da primeira autorização: 29 de dezembro de 1998  
Data da última renovação: 15 de julho de 2003

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

21 Novembro 2018