

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neo-Davisolona, colírio, solução, 2,5 mg/ml + 3500 U.I./ml

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de 10 ml contém:

Substâncias ativas:

Sulfato de neomicina	3500 UI/ml (5 mg/ml)
Prednisolona (sob a forma de fosfato de sódio)	2,5 mg/ml (3,360 mg/ml)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Neo-Davisolona apresenta-se sob a forma de colírio, solução

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Neo-Davisolona está indicada no tratamento tópico das infeções oculares causadas por microorganismos sensíveis à neomicina e que requerem a associação de um corticosteróide, para alívio da inflamação graves que acompanha a infeção ocular. Tais infeções incluem conjuntivites, blefarites, blefaroconjuntivites, queratites ou queratoconjuntivites.

4.2. Posologia e modo de administração

POSOLOGIA: A posologia deve ser adaptada às necessidades terapêuticas do doente, e como tal, a definir pelo médico oftalmologista. A dose aconselhada é, em média, a aplicação de uma a duas gotas de Neo-Davisolona, colírio, solução duas a quatro vezes ao dia.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO: O modo de administração, consiste em aplicar a dose de Neo-Davisolona, colírio, solução indicada pelo médico, no(s) olho(s) afetado(s). Evitar o contacto do frasco com o olho.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO: A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico oftalmologista com base na situação clínica do paciente.

No caso de persistência ou agravamento dos sintomas dever-se-á consultar um médico.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Neo-Davisolona, colírio, solução está contraindicada:

- queratite aguda superficial causada por Herpes simplex;
- doenças das estruturas oculares devidas a fungos;
- doenças da córnea e da conjuntiva de origem viral (vacinia, varicela e outras);
- tuberculose ocular.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O uso prolongado de antibióticos tópicos pode dar origem a desequilíbrios da flora local, permitindo o desenvolvimento de organismos não susceptíveis, como os fungos.

Na presença de ulceração persistente da córnea deve-se suspeitar de uma invasão fúngica.

Têm sido relatadas reações alérgicas cruzadas aos aminoglicosídeos em geral, pelo que os indivíduos que se revelem alérgicos à neomicina, poderão sê-lo também a outro aminoglicosídeo (administrado por via tópica ou sistémica) e, vice versa.

Os corticosteróides tópicos quando usados em associação com a neomicina podem mascarar sinais clínicos de infeção bacteriana, fúngica ou viral ou suprimir as reacções de hipersensibilidade ao antibiótico ou outro componente da fórmula.

Caso ocorra superinfecção, sinais de hipersensibilidade ou persista uma irritação, o tratamento com Neo-Davisolona deve ser suspenso e instituída a terapêutica adequada.

O uso prolongado e excessivo de corticosteróides tópicos pode inibir a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, causando insuficiência supra-renal secundária e atraso de crescimento, sobretudo em crianças pequenas. A aplicação a nível ocular, a longo prazo, pode causar cataratas ou glaucoma.

O uso prolongado de Neo-Davisolona pode originar um aumento da pressão intra-ocular, pelo que é necessário vigilância da pressão intra-ocular em tratamentos com duração superior a 10 dias. Em doentes com glaucoma ou história familiar de glaucoma é recomendável evitar o uso de Neo-Davisolona.

Os doentes com história clínica envolvendo queratites devidas a Herpes simplex deverão ser tratados com precaução.

As lentes de contacto (rígidas ou hidrófilas) são desaconselhadas durante o tratamento de uma infecção ocular. A Neo-Davisolona não deve ser instilada, enquanto o doente tiver as lentes de contacto colocadas.

Se não se verificarem melhorias após 5 a 7 dias de aplicação do colírio, ou se os sintomas se agravarem, será necessário consultar o oftalmologista.

Há necessidade de colheita de amostras adequadas para identificação do microorganismo responsável pela patologia ocular antes do início do tratamento com Neo-Davisolona.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em caso de absorção sistémica significativa:

- o sulfato de neomicina pode intensificar e prolongar o efeito depressor respiratório dos agentes bloqueadores neuromusculares;
- o metabolismo dos glucocorticóides é acelerado pelos barbitúricos e rifampicina. A administração concomitante de glucocorticóides e salicilatos pode reduzir os níveis séricos dos salicilatos. A administração de glucocorticóides pode aumentar a necessidade de ajustes na terapêutica da insulina, fármacos hipoglicemiantes, ou fármacos hipertensivos.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

A segurança da administração tópica ocular da neomicina e da prednisolona durante a gravidez e aleitamento não está totalmente estabelecida.

O seu uso, deverá ser controlado diretamente pelo médico, que deve avaliar a razão benefício/risco mais favorável para cada caso.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como acontece com qualquer outro medicamento ocular, uma turvação transitória da visão, assim como outras perturbações visuais, podem afectar a capacidade de condução ou de utilização de máquinas. Caso se verifique uma turvação da visão no momento da instilação, o doente deve aguardar que a visão normalize antes de conduzir e/ou utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Devido à neomicina e uma vez que esta se revelou um agente sensibilizante por contacto (entre 5 a 15% dos indivíduos tratados), quando usada por longos períodos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade que se manifestam como conjuntivite de contacto,

sensação de queimadura, “rash”, eritema, urticária e outros sinais de irritação, não presentes anteriormente à terapêutica.

Em doentes predispostos e com o uso prolongado, os corticosteróides de aplicação tópica ocular podem causar aumento da pressão intra-ocular e outros efeitos menos frequentes ou raros, como glaucoma, lesão do nervo ótico, defeitos na acuidade e campo visual, formação de catarata subcapsular posterior, infecção ocular secundária por germes patogénicos (incluindo Herpes simplex) e, perfuração do globo ocular.

Efeitos indesejáveis associados aos corticóides: queratite, conjuntivite, midríase, hiperémia conjuntival, perda da acomodação do cristalino e ptose palpebral.

Uma vez que a absorção sistémica pode ocorrer após a aplicação tópica no olho, deve ser tido em conta a possibilidade de efeitos adversos sistémicos, tais como: cefaleias, hipotensão, renite, faringite ou alterações gustativas têm sido relatadas. Outros efeitos sistémicos associados à instilação tópica de corticóides são raros, mas podem aumentar em casos de utilização muito prolongada do fármaco.

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:

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

4.9. Sobredosagem

Nas doses terapêuticas recomendadas, a Neo-Davisolona, colírio, solução é, geralmente, bem tolerada. Na eventualidade de ocorrer sobredosagem, pela aplicação de elevadas quantidades, frequência de aplicação e duração do tratamento, poderão surgir sintomas de sobredosagem (ototoxicidade, nefrotoxicidade, alterações neuromusculares, reações alérgicas anafiláticas, hipotensão, estado de inconsciência, apneia, paragem cardíaca, supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e atraso de crescimento, sobretudo em crianças pequenas).

Na eventualidade desta situação ocorrer deve ser imediatamente suspenso o tratamento e procurada assistência médica / hospitalar.

Tratamento:

Está indicada uma terapêutica sintomática apropriada. Dever-se-á observar o estado geral do doente, acuidade auditiva, e monitorizar as funções renal e neuromuscular. Deverá determinar-se os níveis plasmáticos do sulfato de neomicina, e a hemodiálise poderá reduzir os níveis plasmáticos do sulfato de neomicina. Se necessário corrigir o desequilíbrio eletrolítico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Neo-Davisolona, colírio, solução pertence aos grupos fármaco-terapêuticos

15.1.1 Antibacterianos

15.2.1 Corticosteróides

Classificação ATC: S01CA02

Neo-Davisolona é uma solução oftálmica estéril que associa a ação anti-inflamatória do corticosteróide, prednisolona (sob a forma de fosfato de sódio), ao efeito anti-microbiano do sulfato de neomicina.

Neomicina:

A neomicina é um antibiótico aminoglicosídico obtido a partir de culturas de *Streptomyces fradiae*. Tem essencialmente uma ação bactericida. Os aminoglicosídeos difundem-se através dos canais aquosos formados por proteínas do tipo porina na membrana externa das bactérias Gram-negativas e, desse modo, penetram o espaço periplasmático. O transporte subsequente dos aminoglicosídeos através da membrana citoplasmática (interna) depende do transporte de eletrões. Isto deve-se, em parte, à necessidade de um potencial de membrana (interior negativo) para impulsionar a permeabilidade desses antibióticos. Esta fase do transporte foi denominada fase I dependente de energia. Limita a taxa de acção e é bloqueada ou inibida por catiões divalentes, pela hiperosmolaridade, por uma redução no pH e pela anaerobiose. Essas duas últimas situações prejudicam a capacidade das bactérias de manter a força de impulsão necessária ao transporte (potencial de membrana). Após o transporte através da membrana plasmática, os aminoglicosídeos ligam-se aos polissomas e interferem na síntese proteica, por causarem falsas leituras e a interrupção prematura da tradução do ARNm. As proteínas aberrantes produzidas podem ser introduzidas na membrana celular e conduzir a uma alteração da permeabilidade e ao estímulo ainda maior ao transporte do aminoglicosídeo. Esta fase do transporte dos aminoglicosídeos, denominada fase II dependente de energia (F2DE), é mal compreendida. Entretanto, sugeriu-se que a F2DE esteja, de alguma forma, vinculada à desagregação da estrutura da membrana citoplasmática, possivelmente pelas proteínas aberrantes. Este conflito é compatível com a progressão observada no extravasamento de pequenos iões, acompanhados de moléculas maiores e, por fim, das proteínas da célula bacteriana, antes da morte induzida

pelo aminoglicosídeo. Essa desagregação progressiva do envelope celular, bem como de outros processos celulares vitais, possivelmente explica a ação bactericida dos aminoglicosídeos.

Trata-se de um antibiótico de largo espectro, atuando contra microorganismos Gram-negativos e Gram-positivos. Os microorganismos sensíveis costumam ser inibidos por concentrações de 5 a 10 µg/ml ou menos.

As espécies Gram-negativas altamente sensíveis incluem a *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus vulgaris*. Os microorganismos Gram-positivos inibidos incluem o *Staphylococcus aureus* e o *E. Faecalis*. O *M. Tuberculosis* também é sensível à neomicina, mas as estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* são resistentes.

O conhecimento dos mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos é essencial para que se compreenda o seu espectro de atividade antibacteriana. As bactérias podem ser resistentes à atividade antimicrobiana do aminoglicosídeo em virtude da falta de permeabilidade do antibiótico, da baixa afinidade do fármaco ao ribossoma bacteriano ou da inativação do fármaco por enzimas microbianas. Este último mecanismo é nitidamente a explicação mais importante para a resistência microbiana adquirida aos aminoglicosídeos encontrada na prática clínica.

A penetração do fármaco através dos poros da membrana externa dos microorganismos Gram-negativos para o espaço periplasmático pode ser retardada; este tipo de resistência não tem importância clínica. Uma vez que o aminoglicosídeo tenha efetivamente atingido o espaço periplasmático, ele pode ser manipulado por enzimas microbianas que fosforilam, adenilam ou acetilam grupos hidroxilo ou amina específicos. A informação genética dessas enzimas é adquirida basicamente pela conjugação e transferência de ADN sob a forma de plasmídeos e de factores de transferência de resistência. Esses plasmídeos disseminaram-se na natureza (especialmente nos ambientes hospitalares) e codificam um grande número de enzimas (mais de 20) que reduziram acentuadamente a utilidade clínica de certos antibióticos. Os metabolitos dos aminoglicosídeos podem competir com o fármaco intacto pelo transporte intracelular, mas são incapazes de ligar-se efetivamente aos ribossomas e de interferir na síntese proteica.

A elaboração de enzimas inativadoras de aminoglicosídeos mediada por plasmídios tornou-se uma fonte de preocupação no caso do tratamento de infecções enterocócicas. Em diversos centros, uma percentagem significativa dos isolados desses organismos (tanto *Enterococcus faecalis* quanto *Enterococcus faecium*) é altamente resistente a todos os aminoglicosídeos, em virtude da presença desse mecanismo.

Uma outra forma comum de resistência natural aos aminoglicosídeos é causada pela incapacidade do fármaco em atravessar a membrana citoplasmática (interna). Conforme mencionado anteriormente, o transporte de aminoglicosídeos através da membrana citoplasmática é um processo ativo dependente de oxigénio. As bactérias anaeróbias estritas, portanto, são resistentes a esses fármacos, pois carecem do sistema de transporte necessário. Analogamente, as bactérias facultativas costumam ser muito mais resistentes

quando crescem sob condições de anaerobiose. As implicações dessa chamada barreira de permeabilidade como explicação para a resistência aos aminoglicosídios entre os bacilos aeróbios Gram-negativos são desconhecidas.

A resistência decorrente de alterações na estrutura ribossômica tem menos relevância clínica para a maioria das infecções bacterianas.

Prednisolona:

O córtex da supra-renal sintetiza duas classes de esteróides: os corticosteróides (glucocorticóides e mineralocorticóides), que possuem 21 átomos de carbono e, os androgénios, que apresentam 19. Historicamente, as ações dos corticosteróides foram descritas como glucocorticóides (reguladoras do metabolismo de carbono) e mineralocorticóides (reguladoras do equilíbrio electrolítico). Os corticosteróides da supra-renal diferem nas suas atividades glucocorticóides e mineralocorticóides relativas. Em seres humanos, a hidrocortisona (cortisol) é o principal glucocorticóide, enquanto a aldosterona é o principal mineralocorticóide.

As modificações químicas na molécula do cortisol geraram derivados com maiores diferenciações nas atividades glucocorticóide e mineralocorticóide; para inúmeros glucocorticóides sintéticos, os efeitos sobre os eletrólitos são mínimos, mesmo com o emprego das doses mais elevadas. Além disso, estas modificações levaram a derivados com maiores potências e com duração de ação mais prolongada. Um vasto grupo de diferentes preparações esteróides está, portanto, disponível para uso oral, parenteral e tópico. No entanto, como os efeitos anti-inflamatório e metabólico dos glucocorticóides são mediados pelo mesmo recetor de glucocorticóide, os vários derivados não diferenciam efetivamente os efeitos anti-inflamatórios dos efeitos sobre os metabolismos de carbono, proteínas e lipídios ou dos efeitos supressores sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA).

As alterações na estrutura química podem gerar modificações na especificidade e/ou potência, como decorrência de alterações na afinidade e na actividade intrínseca nos receptores de corticosteróides, alterações na absorção, ligação às proteínas, taxa de transformação metabólica, taxa de excreção ou permeabilidade da membrana.

A prednisolona é um glucocorticóide com atividade anti-inflamatória superior à da hidrocortisona.

A aplicação tópica no olho de um corticosteróide origina muitas vezes um alívio rápido da dor e da fotofobia, particularmente em situações de lesão da córnea. Acredita-se que este efeito será mais devido à ação anti-inflamatória do que devido a um efeito analgésico específico. Outros aspetos do processo inflamatório, tal como a hiperemia, a infiltração celular, a vascularização e a proliferação fibroblástica, também estão suprimidos.

O mecanismo de ação anti-inflamatória dos corticosteróides é pouco conhecido. Parece evitarem as respostas inflamatórias generalizadas, independentemente da natureza do

estímulo nocivo, seja este químico, mecânico ou imunológico. Os corticosteróides não curam as reações inflamatórias; suprimem os sinais e sintomas da inflamação, como edema, vermelhidão, calor e dilatação capilar local.

Os esteróides anti-inflamatórios inibem o edema, a deposição de fibrina, a dilatação capilar, a migração leucocitária da resposta inflamatória aguda, bem como a proliferação capilar, deposição de colagénico e formação de escaras. Os corticosteróides e os seus derivados são suscetíveis de produzirem um aumento da pressão intra-ocular.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A neomicina é mal absorvida pela via gastrointestinal, e é excretada pelos rins. Uma dose oral de 3 g produz um máximo de concentração plasmática de apenas 1 a 4 µg/ml; uma ingestão total diária de 10 g por 3 dias gera uma concentração sanguínea inferior à associada à toxicidade sistémica quando a função renal é normal. Os pacientes com insuficiência renal podem acumular o fármaco. Cerca de 97% de uma dose oral de neomicina não é absorvida e é eliminada sem sofrer biotransformação nas fezes.

Os glucocorticóides são absorvidos sistemicamente a partir de zonas de administração local, como os espaços sinoviais, o saco conjuntival (absorvidos pelo humor aquoso), a pele e o trato respiratório. Após a absorção, 90% ou mais do cortisol no plasma liga-se, de maneira reversível, às proteínas, em circunstâncias normais. Apenas a fracção livre dos corticosteróides pode penetrar nas células para mediar os efeitos. Duas proteínas plasmáticas contribuem para quase a totalidade da capacidade de ligação dos esteróides: a globulina de fixação de corticosteróide (CBG; também chamada de transcortina), e a albumina.

A CBG é uma α -globulina secretada pelo fígado, a qual apresenta alta afinidade para esteróides, mas relativamente baixa capacidade de fixação, enquanto a albumina, também produzida pelo fígado, possui baixa afinidade, porém grande capacidade de fixação. Em concentrações normais ou baixas de corticosteróides, a maior parte da hormona está ligada à proteína. Em concentrações maiores, a capacidade de fixação à proteína é superada, sendo que uma fracção significativamente maior do esteróide existe no estado livre.

Os corticosteróides competem entre si pelos locais de fixação na CBG. A CBG apresenta afinidade relativamente alta para o cortisol e a maioria dos seus congéneres sintéticos, com baixa afinidade para a aldosterona e metabolitos esteróides conjugados a glicuronídeos; desta forma, a maioria destes últimos esteróides são encontrados na forma livre.

Durante a gestação ou tratamento com estrogénio, a CBG, o cortisol plasmático total e o cortisol livre aumentam em várias vezes. O significado fisiológico destas alterações ainda não foi estabelecido.

Todos os esteróides adrenocorticais biologicamente ativos e seus congéneres sintéticos apresentam uma dupla ligação na posição C4, C5 e um grupo cetona em C3. Como regra

geral, o metabolismo das hormonas esteróides envolve adições sequenciais de átomos de oxigénio ou hidrogénio, seguidas por conjugação, a fim de formar derivados hidrossolúveis. A redução da dupla ligação C4, C5 ocorre em locais hepáticos e extra-hepáticos, propiciando compostos inativos. A subsequente redução do componente 3-cetona para o derivado 3-hidroxi, formando o tetrahydrocortisol, acontece apenas no fígado. A maior parte destes esteróides reduzidos no anel A é conjugada através do agrupamento do 3-hidroxi com sulfato ou glicuronídeo, por meio de reações enzimáticas que têm lugar no fígado e, em menor extensão, no rim. Os consequentes ésteres e glicuronídeos sulfatados formam derivados hidrossolúveis e constituem as formas predominantes excretadas na urina. Nem a excreção biliar, nem a fecal têm importância quantitativa nos seres humanos.

5.3. DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Não estão disponíveis dados acerca do potencial carcinogénico, em animais ou em humanos, da neomicina. Não consta das listagens do IARC (International Agency for Research on Cancer), NTP (United States National Toxicology Program) ou OSHA (United States Occupational Safety and Health Administration).

Foram efetuados estudos de carcinogenicidade da prednisolona:

- administrada por via oral, na água de bebida (0,40 µg/ml; dose média diária de 368 µg/Kg), a ratos machos Sprague-Dawley, durante 104 semanas, revelaram resultados positivos, com desenvolvimento de adenoma ou carcinoma hepatocelular.
- administrada por via oral (0, 3 mg/Kg; dose média total de 54, 108, 234 e 468 mg/kg; 1, 2, 4, 5 ou 9 vezes por mês), a ratos machos e fêmeas Sprague-Dawley, durante 18 meses, revelaram resultados negativos, com desenvolvimento de adenoma ou carcinoma hepatocelular.

Não estão disponíveis na literatura e nas bases de dados Toxnet, Pubmed, NTP e OSHA dados acerca da mutagenicidade / genotoxicidade, em animais ou em humanos, da neomicina.

Foram efetuados estudos de mutagenicidade da prednisolona em linfomas de ratinho, espécie L5178Y (TK+/TK-), sem activação metabólica, que revelaram resultados negativos.

A prednisolona não foi considerada mutagénica no teste de Ames.

Não estão disponíveis na literatura e nas bases de dados Toxnet, Pubmed, NTP e OSHA dados acerca da genotoxicidade, em animais ou em humanos, da prednisolona.

A neomicina, quando testada em coelhos, ratinhos e ratos, revelou ser não teratogénica.

Um estudo revelou que a neomicina exerce efeitos sobre a morfologia do esperma em ratos macho.

Segundo a TGA (Therapeutic Goods Administration), na Austrália, a neomicina, faz parte da categoria D e prednisolona da categoria A.

Categoria D – Fármacos que causaram, são suspeitos de terem causado, ou espera-se que causem, um aumento de incidência de malformações em fetos humanos ou danos irreversíveis. Estes fármacos podem ter, também, efeitos farmacológicos adversos.

Categoria A – Fármacos que foram administrados a um largo número de mulheres grávidas e em idade fértil sem que tenha sido observado um aumento na frequência de malformações ou outros efeitos prejudiciais, diretos ou indiretos, nos fetos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Os excipientes da Neo-Davisolona, colírio, solução, são o ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, cloreto de lítio, álcool benzílico, nitrato de fenilmercúrio, polietilenoglicol 4000 e água purificada, hidróxido de sódio (ajuste de pH), ácido clorídrico (ajuste de pH).

6.2. Incompatibilidades farmacêuticas

O ácido benzóico, benzoato de sódio e ácido sórbico podem inativar os corticosteróides.

6.3. Prazo de validade

2 anos.

Validade após abertura do frasco conta-gotas: 28 dias.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar bem fechado e na embalagem de origem.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Fraco conta gotas de LDPE com tampa de HDPE.

Embalagem com um frasco conta-gotas com 10 ml de colírio, solução.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais de utilização e manipulação.

APROVADO EM

INFARMED

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser entregues na farmácia a fim de serem eliminados de acordo com as exigências em vigor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, nº 69 B
Queluz de Baixo - 2730-055 Barcarena
Portugal
Tel: 214 340 000
Fax: 214 340 099
E-mail: geral@davi.pt

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frasco de 10 ml: 9898304

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de junho de 1980

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

7 de setembro de 2018