

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fludex 2,5 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de indapamida.

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada – 59,25 mg

Sódio - 0,0013 mg (sob a forma de laurilsulfato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Comprimido revestido, branco em forma redonda biconvexa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fludex está indicado na hipertensão essencial em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Um comprimido por dia, de preferência de manhã.

Na hipertensão arterial, a posologia não deve ultrapassar 2,5 mg/dia (aumento dos efeitos indesejáveis, sem aumento de eficácia).

Populações especiais

Doentes com compromisso renal (ver secções 4.3 e 4.4):

Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina abaixo de 30 ml/min), o tratamento está contraindicado. A tiazida e diuréticos análogos só são efetivos quando a função renal é normal ou está minimamente afetada.

Doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 4.4):

No compromisso hepático grave, o tratamento está contraindicado.

Idosos (ver secção 4.4):

Nos idosos, a creatinina plasmática deve ser ajustada em função da idade, peso e género. Tais doentes podem ser tratados com FLUDEX 2,5 mg de acordo com a função renal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Fludex em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a outras sulfonamidas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Insuficiência renal grave.
- Encefalopatia hepática ou compromisso grave da função hepática.
- Hipocaliemia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Quando a função hepática está comprometida, particularmente em caso de desequilíbrio eletrolítico, os diuréticos análogos das tiazidas podem provocar encefalopatia hepática, que pode progredir para coma hepático. Neste caso, a administração do diurético deve ser interrompida de imediato.

Fotossensibilidade:

Foram notificados com tiazidas e diuréticos análogos das tiazidas (ver secção 4.8), casos de reações de fotossensibilidade. Se durante o tratamento ocorrerem reações de fotossensibilidade, recomenda-se a paragem do tratamento. Se a readministração do diurético for considerada necessária, recomenda-se a proteção das áreas expostas ao sol ou a UVA artificiais.

Precauções especiais de utilização

Equilíbrio hidroelectrolítico:

- Sódio plasmático:

Deve ser determinada antes do início do tratamento, e depois em intervalos regulares.

Qualquer tratamento diurético pode de fato provocar hiponatremia, com consequências por vezes graves. A descida natremia pode ser inicialmente assintomática, pelo que é indispensável uma monitorização regular, devendo ser mais frequente nos idosos e nos cirróticos (ver secções 4.8 e 4.9).

- Potássio plasmático:

A depleção potássica com hipocaliemia constitui o principal risco dos diuréticos tiazídicos e análogos. A hipocaliemia pode causar afeções musculares. Casos de rabdomiólise têm sido relatados, principalmente no contexto de hipocaliemia grave. O risco de aparecimento de hipocaliemia (< 3,4 mmol/l) deve ser prevenido em certas populações de elevado risco, tais como idosos, desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos com edemas e ascite, indivíduos com doença arterial coronária e com insuficiência cardíaca. Neste caso, a hipocaliemia aumenta a toxicidade cardíaca dos digitálicos e o risco de alterações de arritmias.

Os indivíduos com intervalo QT longo, quer seja de origem congénita ou iatrogénica, são igualmente de risco. A hipocaliemia, tal como a bradicardia, é um fator que pode levar ao aparecimento de arritmias graves potencialmente fatais, nomeadamente "torsades de pointes".

Em todas as situações referidas anteriormente é necessário monitorizar o potássio plasmático mais frequentemente. O primeiro controlo do potássio plasmático deve ser efetuado durante a 1ª semana após o início do tratamento.

A constatação duma hipocaliemia exige a sua correção. A hipocaliemia descoberta em associação com reduzida concentração de magnésio sérico pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

- Magnésio plasmático:

As tiazidas e diuréticos análogos, incluindo a indapamida, têm demonstrado aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver secções 4.5 e 4.8).

- Cálcio plasmático:

Os diuréticos tiazídicos e análogos podem diminuir a excreção urinária de cálcio e provocar um aumento ligeiro e transitório do cálcio plasmático.

Uma franca hipercalcemia pode ser devida a um hiperparatiroidismo desconhecido prévio.

O tratamento deve ser interrompido antes de se avaliar a função paratiroide.

Glicemia:

A monitorização da glicemia é importante nos diabéticos, particularmente em presença de hipocaliemia.

Ácido úrico:

Nos doentes hiperuricémicos a tendência para as crises de gota pode estar aumentada.

Função renal e diuréticos:

Os diuréticos tiazídicos e análogos só são completamente eficazes quando a função renal é normal ou está só ligeiramente alterada (creatininemia inferior a valores da ordem de 25 mg/l, ou seja 220 micromoles/l, no adulto). No idoso, o valor da creatininemia deve ser ajustado em função da idade, do peso e do sexo do doente.

A hipovolemia, secundária à perda de água e de sódio induzida pelo diurético no início do tratamento, provoca redução da filtração glomerular, o que pode levar ao aumento da uremia e da creatininemia. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequência no indivíduo com função renal normal, mas pode agravar uma insuficiência renal pré-existente.

Desportistas:

Chama-se a atenção dos desportistas para o fato deste medicamento conter uma substância ativa que pode originar resultados positivos nos controlos antidoping.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

A sulfonamida e seus derivados podem causar uma reação idiossincrática, que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem horas a semanas após o início do medicamento. Quando não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em descontinuar a administração do fármaco o mais rapidamente possível. Podem ter que ser considerados tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos, caso a pressão intraocular permaneça

não controlada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou à penicilina.

Excipientes:

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Combinações não recomendadas

+ Lítio:

Aumento do lítio plasmático com sintomas de sobredosagem, tal como uma dieta sem sal (diminuição da excreção urinária do lítio). Contudo, se a utilização dos diuréticos for necessária, deve efetuar-se uma monitorização cuidadosa do lítio plasmático e adaptar a posologia.

Combinações que necessitam de precauções de utilização

+ Medicamentos que induzem “torsades de pointes” tais como, mas não limitados a:

- agentes antiarrítmicos classe Ia (por ex: quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- agentes antiarrítmicos classe III (por ex: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretilio)
- alguns antipsicóticos:
 - .fenotiazinas (por ex: clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
 - .benzamidás (por ex: amissulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),
 - .butirofenonas (por ex: droperidol, haloperidol),
 - .outros antipsicóticos (por ex: pimozida),
 - .outras substâncias (por ex: bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, moxifloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina).

Risco aumentado de arritmias ventriculares, particularmente “torsades de pointes” (a hipocaliemia é um fator de risco).

Vigilância e, se necessário, correção da hipocaliemia antes da introdução desta combinação. Monitorização clínica, dos eletrólitos e do ECG.

Utilizar substâncias que não provoquem “torsades de pointes” em presença de hipocaliemia.

+ AINE (via sistémica), incluindo inibidores seletivos COX-2, ácido acetilsalicílico em doses elevadas (≥ 3 g/dia):

Possível redução no efeito anti-hipertensor da indapamida.

Risco de insuficiência renal aguda em doentes desidratados (diminuição da filtração glomerular). Hidratar o doente: vigiar a função renal no início do tratamento.

+ Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA):

Risco de hipotensão súbita e/ou insuficiência renal aguda, quando se inicia o tratamento com um IECA em presença de uma depleção de sódio preexistente (particularmente em doentes com estenose da artéria renal).

Na hipertensão, quando um tratamento diurético anterior tenha provocado depleção de sódio, é necessário:

- parar o diurético 3 dias antes do início do tratamento com o IECA e, se necessário, reiniciar um diurético hipocaliémico;
- ou iniciar o IECA com doses baixas e aumentar a dose gradualmente.

Na insuficiência cardíaca congestiva, iniciar o tratamento com uma dose muito baixa de IECA, possivelmente após uma redução na dose do diurético hipocaliémico concomitante.

Em todos os casos, durante as primeiras semanas de tratamento com um IECA, monitorizar a função renal (creatinina plasmática).

+ Outros compostos que provocam hipocaliemia: anfotericina B (via IV), gluco e mineralocorticoides (via sistémica), tetracosactido, laxantes estimulantes:

Risco aumentado de hipocaliemia (efeito aditivo).

Monitorização do potássio plasmático e correção, se necessário. Ter particular atenção em caso de terapêutica digitalica concomitante. Utilizar laxantes não estimulantes.

+ Baclofeno:

Aumento do efeito anti-hipertensor.

Hidratar o doente e monitorizar a função renal no início do tratamento.

+ Digitálicos:

A hipocaliemia e/ou hipomagnesemia favorecem os efeitos tóxicos dos digitálicos.

Recomenda-se a monitorização do potássio e magnésio plasmáticos, ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

Combinações que requerem cuidados especiais

+ Alopurinol

O tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Combinações a ter em consideração

+ Diuréticos poupadores de potássio (amiloride, espironolactona, triamtereno):

Embora as combinações racionais sejam úteis para certos doentes, pode ainda ocorrer hipocaliemia ou hipercaliemia (particularmente em doentes com insuficiência renal ou diabetes).

Monitorizar o potássio plasmático, e o ECG e, se necessário, rever o tratamento.

+ Metformina:

Risco aumentado da metformina induzir acidose láctica devido à possibilidade de insuficiência renal funcional associada aos diuréticos e particularmente aos diuréticos da ansa.

Não utilizar a metformina quando a creatininemia ultrapassar 15 mg/l (135 micromoles/l) no homem e 12 mg/l (110 micromoles/l) na mulher.

+ Meios de contraste iodados:

Em caso de desidratação provocada pelos diuréticos, risco aumentado de insuficiência renal aguda, em particular quando são utilizadas doses elevadas de meios de contraste iodados.

Reidratação antes da administração do produto iodado.

+ Antidepressores imipramínicos, neurolépticos:

Efeito anti-hipertensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

+ Cálcio (sais de):

Risco de hipercalemia por diminuição da eliminação urinária de cálcio.

+ Ciclosporina, tacrolímus:

Risco de aumento da creatinemia sem qualquer alteração dos níveis circulantes de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção hidrossódica.

+ Corticosteroides, tetracosactido (via sistémica):

Diminuição do efeito anti-hipertensor (retenção hidrossódica pelos corticosteroides).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de indapamida em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

A exposição prolongada à tiazida durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume plasmático, assim como o fluxo sanguíneo uteroplacental, o que pode causar isquemia fetoplacentária e crescimento retardado.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3)

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização da indapamida durante a gravidez.

Amamentação

Não existe informação suficiente sobre a excreção da indapamida/metabolitos no leite humano. A indapamida está estreitamente relacionada com os diuréticos tiazídicos que têm sido associados, durante a amamentação, com a diminuição ou mesmo supressão da lactação. Pode ocorrer hipersensibilidade a medicamentos derivados das sulfonamidas.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A indapamida não é recomendada durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeitos na fertilidade dos ratos fêmeas e machos (ver secção 5.3).

Não são antecipados efeitos na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A indapamida não afeta a vigilância, mas em casos individuais podem ocorrer diferentes reações relacionadas com a descida da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou quando é adicionado outro fármaco anti-hipertensor.

Assim, a capacidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas pode estar comprometida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas reportadas com mais frequência são hipocaliemia, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas nos indivíduos com predisposição para reações alérgicas e asmáticas e erupções cutâneas maculopapulosas.

Tabela com a lista de reações adversas

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante o tratamento com a indapamida e classificados com a seguinte frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose	Muito raro
	Anemia aplástica	Muito raro
	Anemia hemolítica	Muito raro
	Leucopenia	Muito raro
	Trombocitopenia	Muito raro
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercalcemia	Muito raro
	Hipocaliemia (ver secção 4.4)	Frequente
	Hiponatremia	Pouco frequente
	Hipocloremia	Raro
	Hipomagnesemia	Raro
Doenças do sistema nervoso	Vertigem	Raro
	Fadiga	Raro
	Cefaleia	Raro
	Parestesia	Raro
	Síncope	Desconhecida

Afeções oculares	Miopia	Desconhecida
	Visão turva	Desconhecida
	Compromisso ocular	Desconhecida
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	Desconhecida
	Efusão coroidal	Desconhecida
Cardiopatias	Arritmia	Muito raro
	"Torsade de pointes" (potencialmente fatal) (ver secções 4.4 e 4.5)	Desconhecida
Vasculopatias	Hipotensão	Muito raro
Doenças gastrointestinais	Vômitos	Pouco frequente
	Náuseas	Raro
	Obstipação	Raro
	Boca seca.	Raro
	Pancreatite	Muito raro
Afeções hepatobiliares	Função hepática anormal	Muito raro
	Possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática em caso de insuficiência hepática (ver secções 4.3 e 4.4)	Desconhecida
	Hepatite	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas nos indivíduos com predisposição para reações alérgicas e asmáticas	Frequente
	Erupções cutâneas maculopapulosas	Frequente
	Púrpura	Pouco frequentes
	Angioedema	Muito raro

	Urticária	Muito raro
	Necrólise epidérmica tóxica	Muito raro
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muito raro
	Possibilidade de agravamento de lúpus eritematoso agudo disseminado, pré-existente	Desconhecida
	Reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4)	Desconhecida
Doenças renais e urinárias	Insuficiência Renal	Muito rara
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares	Desconhecida
	Fraqueza muscular	Desconhecida
	Mialgia	Desconhecida
	Rabdomiólise	Desconhecida
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Eletrocardiograma com o intervalo QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.5)	Desconhecida
	Aumento da glicemia	Desconhecida
	Aumento da uricemia	Desconhecida
	Aumento dos níveis das enzimas hepáticas	Desconhecida

Descrição das reações adversas selecionadas

Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5 mg e 2,5 mg, a análise do potássio plasmático mostrou um efeito dose-dependente da indapamida:

- Indapamida 1.5mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos doentes e <3,2 mmol/l em 4% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2.5 mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos doentes e <3,2 mmol/l em 10% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l.

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

A indapamida não mostrou toxicidade até 40 mg, ou seja 16 vezes a dose terapêutica.

Os sinais de intoxicação aguda manifestam-se sobretudo por distúrbios hidroeletrólíticos (hiponatremia, hipocaliemia). Clinicamente, possibilidade de náuseas, vômitos, hipotensão arterial, câibras, vertigens, sonolência, estados confusionais, poliúria ou oligúria com possibilidade de anúria (por hipovolemia).

Tratamento

As primeiras medidas consistem em eliminar rapidamente a(s) substância(s) ingerida(s), por lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado, seguido do restabelecimento do equilíbrio hidroeletrólítico num centro especializado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.1.1 - Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos. Código ATC: C03BA11

A indapamida é um derivado sulfamidado, aparentada, no plano farmacológico, aos diuréticos tiazídicos. Atua inibindo a reabsorção de sódio ao nível do segmento cortical de diluição. Aumenta a excreção urinária de sódio e de cloro e, em menor grau, a excreção do potássio e do magnésio, aumentando deste modo a diurese. A sua atividade anti-hipertensiva manifesta-se em doses nas quais, só muito fracamente, aparecem as suas propriedades diuréticas. Como para os outros diuréticos, o mecanismo da ação vascular da indapamida parece implicar:

- uma redução da contractilidade da fibra muscular vascular lisa, em relação com uma modificação das trocas iónicas transmembranares essencialmente cálcicas.
- uma estimulação da síntese da prostaglandina PGE2 e da síntese da prostaciclina PGI2, vasodilatadora e antiagregante plaquetária.

Reduz a hipertrofia ventricular esquerda, graças a uma redução significativa da espessura das paredes ventriculares.

Foi demonstrado, a curto, médio e longo prazo no hipertenso, que a indapamida:

- não interfere com o metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL,
- não interfere com o metabolismo glucídico, mesmo no hipertenso diabético.

Existe um "plateau" do efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos e análogos para lá de certa dose, enquanto os efeitos indesejáveis continuam a aumentar: em caso de ineficácia do tratamento, não aumentar as doses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade da indapamida é elevada (93%).

O tempo necessário para obter o pico plasmático (Tmax) varia entre 1 e 2 horas após uma dose de 2,5 mg.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é superior a 75%.

A semivida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 horas (em média 18 horas).

A administração repetida da indapamida aumenta o nível das concentrações plasmáticas até ao equilíbrio (plateau), em comparação com uma administração única, mas este "plateau" permanece estável ao longo do tempo, traduzindo a ausência de acumulação.

Eliminação

A clearance renal representa 60 a 80% da clearance total.

A percentagem de produto inalterado encontrado nas urinas é de 5%, sendo a indapamida excretada principalmente sob a forma de metabolitos.

No insuficiente renal os parâmetros farmacodinâmicos não são modificados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A indapamida tem demonstrado que não possui propriedades mutagénicas nem carcinogénicas.

As doses mais elevadas administradas por via oral em diferentes espécies animais (40 a 8000 vezes a dose terapêutica) mostraram um aumento das propriedades diuréticas da indapamida. Os principais sintomas observados durante os estudos de toxicidade com indapamida, administrada por via IV ou IP, estão relacionados com a atividade farmacológica da indapamida, quer dizer bradipneia e vasodilatação periférica.

Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram embriotoxicidade nem teratogenicidade.

A fertilidade não foi comprometida, quer no rato macho, quer na fêmea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Amido de milho

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Talco

Povidona

Cera branca de abelha

Dióxido de titânio (E171)

Glicerol

Laurilsulfato de sódio

Metilhidroxipropilcelulose

Polietilenoglicol 6000

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens com 15 e 30 comprimidos acondicionados em blisters de PVC/alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda.

Av. António Augusto de Aguiar, 128

1069-133 Lisboa

Tel: 21 312 20 00

E-mail: servier.portugal@servier.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8438325 - 15 comprimidos revestidos, 2,5 mg, blister de PVC/Alu

N.º de registo: 4704789 - 30 comprimidos revestidos, 2,5 mg, blister de PVC/Alu

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

Data da primeira autorização: 17 de Fevereiro de 1976

Data de revisão: 17 de Setembro de 1998

Data da última renovação: 17 de Setembro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2022