

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIUZINE 5 mg/50 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de hidrocloreuro de amilorida, 50 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes:

Cada comprimido contiene 20 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimido redondo de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Edema de origen cardiaco; cirrosis hepática con ascitis y edema; hipertensión arterial, en especial en aquellos pacientes en los que pueda preverse una depleción de potasio.

La combinación de hidrocloreuro de amilorida e hidroclorotiazida, minimiza la posibilidad de que se produzca una pérdida excesiva de potasio en pacientes sometidos a diuresis intensa durante periodos prolongados.

DIUZINE, con su componente ahorrador de potasio, hidrocloreuro de amilorida, está especialmente indicado en aquellas condiciones en las que el efecto positivo sobre el balance de potasio es particularmente importante.

4.2. Posología y forma de administración

Edema de origen cardiaco

Puede comenzarse el tratamiento con DIUZINE a la dosis de 5/50 mg al día. Esta dosis puede aumentarse en caso necesario, pero no debe excederse la dosis de 10/100 mg al día.

La dosis óptima se determina por la respuesta diurética y el nivel de potasio en el suero.

Una vez conseguida una diuresis inicial, la dosis puede reducirse hasta llegar al tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento puede hacerse mediante posología intermitente.

Hipertensión

La dosis habitual es de 5/50 mg al día. La dosis puede adaptarse según las necesidades del paciente. El comprimido puede fraccionarse para facilitar el ajuste de dosis.

Algunos pacientes pueden requerir mitad de la dosis.

Cirrosis hepática con ascitis (ver sección 4.4).

El tratamiento debe iniciarse con una dosis baja de DIUZINE (5/50 mg una vez al día).

En caso necesario, la dosis puede aumentarse gradualmente hasta que aparezca una diuresis efectiva. La dosis no debe exceder de 2 comprimidos diarios.

Las dosis de mantenimiento pueden ser menores que las requeridas para iniciar la diuresis; por consiguiente, debe tratarse de reducir la dosis diaria cuando el peso del paciente se haya estabilizado. Una reducción gradual de peso en los pacientes cirróticos es especialmente aconsejable para minimizar la probabilidad de las reacciones adversas asociadas al tratamiento diurético.

Se pueden fraccionar los comprimidos para facilitar el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad del uso del hidrocloreto de amilorida en el niño y por lo tanto DIUZINE no se recomienda en los casos pediátricos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

El tratamiento con DIUZINE está contraindicado en las siguientes condiciones:

Hiperkalemia

DIUZINE no debe utilizarse en pacientes con niveles elevados de potasio en plasma (superiores a 5,5 mEq/litro).

Tratamiento con antikaliuréticos o con sales potásicas

Está contraindicada la administración de otros agentes antikaliuréticos y suplementos de potasio en pacientes tratados con DIUZINE (dicho tratamiento combinado suele asociarse con una rápida elevación de los niveles de potasio en plasma).

Disfunción renal

La anuria, la insuficiencia renal aguda, la enfermedad renal progresiva y grave, y la nefropatía diabética contraindican el uso de DIUZINE. Los pacientes con niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) que exceda los 30 mg/100 ml, con niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/100 ml; o con valores de urea en sangre total de más de 60 mg/100 ml deberán someterse a un frecuente y cuidadoso control de los electrolitos en suero y de los niveles del BUN para ser tratados con DIUZINE.

En pacientes con insuficiencia renal, la retención de potasio se acentúa con la adición de agentes antikaliuréticos que puede provocar un rápido desarrollo de la hiperkalemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperkalemia

La hiperkalemia, definida por niveles séricos de potasio superiores a 5,5 mEq/litro, ha sido observada en pacientes tratados con hidrocloreto de amilorida, solo o en combinación con otros agentes diuréticos.

Esto, en particular se ha observado en pacientes ancianos o en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática o con edema cardiaco y conocido compromiso renal que estaban graves o que estaban sometidos a un tratamiento diurético intensivo. Estos enfermos deben ser cuidadosamente vigilados, clínicamente, con pruebas de laboratorio y electrocardiográficamente (ECG) para detectar evidencias de hiperkalemia. En estos grupos de pacientes se han comunicado algunos casos de desenlace fatal.

Cuando se administre DIUZINE no se utilizarán suplementos de potasio ni dieta enriquecida en potasio (ver sección 4.3), excepto en casos de hipokalemia grave y/o refractaria. Si se usan suplementos de potasio, se recomienda controlar cuidadosamente los niveles séricos de potasio.

Tratamiento de la hiperkalemia

Si durante el tratamiento con DIUZINE se desarrolla hiperkalemia se debe suspender inmediatamente el tratamiento y, en caso necesario, se deben aplicar medidas activas para reducir los niveles de potasio en plasma.

Insuficiencia renal

Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min los diuréticos tiazídicos no son efectivos.

Desequilibrio electrolítico

Aunque con DIUZINE la posibilidad de desequilibrio electrolítico esté reducida, debe mantenerse un cuidadoso control de los signos de desequilibrio tanto electrolítico como de fluidos: principalmente, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipokalemia e hipomagnesemia.

Es especialmente importante realizar determinaciones de los electrolitos en suero y orina cuando el paciente presente vómitos en exceso o se le esté administrando líquido por vía parenteral. Los signos y síntomas que indican un desequilibrio electrolítico incluyen: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, convulsiones, confusión, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos.

Puede producirse hipokalemia con hidroclorotiazida o con cualquier otro diurético potente, especialmente con diuresis intensa, después de un tratamiento prolongado o en presencia de cirrosis grave. La hipokalemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de la digitalis (irritabilidad ventricular aumentada).

La hiponatremia inducida por diuréticos es generalmente débil y asintomática. Puede convertirse en grave y sintomática en algunos pacientes, los cuales requerirán atención inmediata y tratamiento adecuado.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina. Las tiazidas pueden producir una elevación ligera e intermitente del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas del metabolismo cálcico.

Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Azotemia

La hidroclorotiazida puede producir o incrementar la uremia. En pacientes con insuficiencia renal pueden producirse efectos acumulativos del fármaco. El diurético debe ser suspendido si durante el tratamiento de la insuficiencia renal se produce un aumento de la uremia y de la oliguria.

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deben ser utilizadas con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o insuficiencia hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio tanto electrolítico como de fluidos pueden producir coma hepático.

Metabolismo

En ciertos pacientes tratados con tiazidas puede producirse hiperuricemia o precipitación de la gota.

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, por tanto, se puede requerir un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina.

Se pueden asociar aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con tiazidas.

Para minimizar el riesgo de hiperkalemia en los pacientes diabéticos o en los que se sospeche que puedan serlo, debe determinarse el estado de la función renal antes de iniciar el tratamiento con DIUZINE. El tratamiento con DIUZINE debe suspenderse al menos tres días antes de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa.

El tratamiento antikaliurético debe iniciarse con precaución en pacientes gravemente enfermos en los que haya riesgo de desarrollo de acidosis metabólica o respiratoria, p.ej., en pacientes con enfermedad

cardiopulmonar o con diabetes descompensada. Los cambios del equilibrio ácido-básico alteran el equilibrio extracelular/intracelular del potasio, y el desarrollo de la acidosis puede asociarse con un aumento rápido de los niveles de potasio en suero.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar DIUZINE y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Reacciones de sensibilización

Se ha comunicado la posibilidad de una exacerbación o activación de un lupus eritematoso sistémico por el uso de tiazidas.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad del uso del hidrocloruro de amilorida en el niño, por lo tanto, DIUZINE no se recomienda en grupos de edad pediátrica.

Otras

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litio - Por lo general, no debe administrarse con diuréticos. Los diuréticos reducen el aclaramiento renal del litio y aumentan el riesgo de intoxicación lítica. Antes de utilizar preparados de litio, leer el prospecto que acompaña a los mismos.

En algunos pacientes, la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos. La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y de agentes ahorradores de potasio, incluido el hidrocloreto de amilorida, puede producir hiperkalemia y fallo renal, particularmente en pacientes ancianos. Por tanto, cuando se utilice conjuntamente hidrocloreto de amilorida con AINEs, la función renal y los niveles de potasio en suero deben ser vigilados cuidadosamente.

Cuando se administra conjuntamente DIUZINE con un inhibidor de la ECA, ciclosporina o tacrolimus el riesgo de hiperkalemia puede aumentar. Por tanto, si el uso concomitante de estos agentes estuviera indicado debido a hipokalemia demostrada, deben ser utilizados con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

La hipotensión ortostática que puede presentarse puede ser potenciada por el alcohol, los barbitúricos o los narcóticos.

Fármacos antidiabéticos - (agentes orales e insulina) - Se puede requerir el ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos.

La administración conjunta con otros agentes antihipertensivos produce un efecto aditivo.

El tratamiento diurético debe ser suspendido durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA para reducir la posibilidad de una hipotensión al administrar la primera dosis.

Resinas colestiramina y colestipol - La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de colestiramina o colestipol se unen a la hidroclorotiazida y reducen la absorción en el tracto gastrointestinal en, aproximadamente, 85 y 43 por ciento, respectivamente.

Si se administra conjuntamente con corticosteroides ACTH se intensifica la depleción de electrolitos, particularmente la hipokalemia.

Al administrarse con aminas presoras (por ej. nor-epinefrina) es posible que se produzca una respuesta disminuida a estas últimas pero no suficiente como para evitar su uso.

Al administrarse conjuntamente con relajantes musculares no despolarizantes (como por ejemplo la tubocurarina) es posible que se produzca una respuesta mayor del relajante muscular.

Interacción Fármaco/Pruebas de laboratorio - Debido a su efecto sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir las pruebas de la función paratiroidea (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en mujeres sanas embarazadas con o sin edema leve ya que se expone a la madre y al feto a riesgos innecesarios. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo y no hay evidencia suficiente de que sean útiles para su tratamiento.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Por consiguiente, el uso en el embarazo o cuando se sospecha de un embarazo, requiere que se sopesen los beneficios del fármaco frente a los posibles riesgos para el feto. Estos riesgos incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente otros efectos secundarios observados en el adulto.

Lactancia

Las tiazidas aparecen en la leche materna. En caso de ser imprescindible el tratamiento con el fármaco, la lactancia debe ser interrumpida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos controlados y con el uso de DIUZINE las reacciones adversas comunicadas son:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: más frecuentemente: anorexia; hiperkalemia (> 5,5 mEq/l), desequilibrio electrolítico, hiponatremia (ver sección 4.4), gota, deshidratación, hiponatremia sintomática.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, nerviosismo, confusión mental, depresión, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso: más frecuentemente: cefalea, mareos; síncope, vértigo, parestesias, estupor.

Trastornos oculares: alteraciones de la visión.

Trastornos cardíacos: arritmia, taquicardia, angina de pecho.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, toxicidad digitalica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor torácico, disnea, congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales: más frecuentemente: náuseas; vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, alteraciones del apetito, pesadez abdominal, flatulencia, sed, hipo, mal sabor de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: más frecuentemente: erupción cutánea; prurito, enrojecimiento y diaforesis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de extremidades inferiores, calambres musculares, dolor de las articulaciones, dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios: disuria, nicturia, incontinencia urinaria, disfunción renal incluyendo fallo renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, malestar, debilidad.

Las reacciones adversas adicionales comunicadas para los componentes individuales y que pudieran estar relacionadas con la administración de Diuzine son:

AMILORIDA:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia aplásica, neutropenia.

Trastornos psiquiátricos: reducción de la libido, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso: temblores, encefalopatía.

Trastornos oculares: hipertensión ocular.

Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus.

Trastornos cardíacos: palpitación.

Trastornos vasculares: un paciente con bloqueo cardíaco parcial evolucionó a bloqueo cardíaco total.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.

Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca, activación úlcera péptica preexistente, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares: disfunción hepática, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de cuello y hombros, dolor de extremidades.

Trastornos renales y urinarios: poliuria, polaquiuria, espasmo vesical urinario.

HIDROCLOROTIAZIDA:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia aplásica, agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: glucosuria, hiperglucemia, hiperuricemia, hipokalemia.

Trastornos psiquiátricos: agitación.

Trastornos oculares: visión borrosa transitoria, xantopsia, derrame coroideo (frecuencia no conocida).

Trastornos vasculares: angiitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: trastornos respiratorios incluida neumonitis, edema pulmonar y, con una frecuencia muy rara, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).

.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, calambres, irritación gástrica.

Trastornos hepatobiliares: ictericia colestática intrahepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: fotosensibilidad, sialadenitis, urticaria, necrolisis epidérmica tóxica.

Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacción anafiláctica, fiebre.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No hay datos disponibles referentes a la sobredosis en humanos. La DL₅₀ oral de la combinación farmacológica es 189 y 422 mg/kg en ratón hembra y rata hembra, respectivamente.

Se desconoce si el fármaco es dializable.

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosificación de DIUZINE, y no existe antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. El tratamiento con DIUZINE debe ser suspendido y el paciente observado cuidadosamente. Las medidas sugeridas incluyen la provocación del vómito y/o lavado gástrico.

AMILORIDA

No hay datos disponibles relativos a la sobredosis en humanos.

La DL₅₀ oral del hidrocloreuro de amilorida (calculada en forma de base) es 56 mg/kg en ratón y 36 – 85 mg/kg en rata, dependiendo de la cepa.

Los signos y síntomas más frecuentes de una sobredosis son deshidratación y desequilibrio electrolítico.

Si se produce hiperkalemia, deberán tomarse medidas activas para reducir los niveles de potasio en suero.

HIDROCLOROTIAZIDA

La DL₅₀ oral de hidroclorotiazida es superior a 10,0 mg/kg en rata y ratón.

Los signos y síntomas más frecuentes de sobredosis son depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación provocada por una diuresis excesiva. La hipokaliemia puede aumentar las arritmias cardiacas cuando se administra digital.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

DIUZINE comienza a actuar, por lo general, en las 2 horas siguientes a su administración.

Sus efectos diurético y natriurético son máximos hacia la cuarta hora, y existe actividad demostrable hasta, aproximadamente, 24 horas. Sin embargo, la acción diurética eficaz del medicamento persiste sólo durante unas 12 horas. La acción retentiva del potasio del hidrocloreuro de amilorida aparece dentro de las primeras 2 horas tras la administración oral y alcanza su máxima actividad aproximadamente entre la sexta y la décima hora. La acción eficaz del medicamento persiste por lo menos doce horas, aunque permanece una actividad antikaliurética demostrable durante 24 horas.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la

población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Fosfato de calcio dibásico
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

6.2. Incompatibilidades

El tratamiento con DIUZINE es incompatible con la administración simultánea de otros agentes antikaliuréticos o de suplementos de potasio, debido al elevado riesgo de hiperkalemia.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

DIUZINE se presenta en envases blister de 20 y 60 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi 8
27010 VALLE SALIMBENE (Pavía)
ITALIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

55.423

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

01/06/1982

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2021