

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flumazenilo Hikma 0,1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 0,1 mg de flumazenilo.

1 ampolla con 5 ml contiene 0,5 mg de flumazenilo.

1 ampolla con 10 ml contiene 1 mg de flumazenilo.

Excipientes con efecto conocido: sodio 3,73 mg / ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora.

pH 3,5 – 4,6

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Flumazenilo está indicado para neutralizar completa o parcialmente los efectos de sedación central de las benzodiazepinas. Por consiguiente, puede emplearse en anestesia y en cuidados intensivos, en las siguientes situaciones:

*En la anestesia:*

- Para finalizar los efectos hipnosedantes en la anestesia general inducidos y/o mantenidos con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados.
- Para revertir la sedación producida por las benzodiazepinas en procedimientos diagnósticos o terapéuticos de corta duración, en pacientes ambulatorios y en pacientes hospitalizados.
- Para contrarrestar las reacciones paradójicas debidas a benzodiazepinas.
- Para la recuperación de la sedación de la conciencia inducida por benzodiazepinas en niños mayores de 1 año de edad.

*En los cuidados intensivos*

- Para la neutralización específica de los efectos centrales de las benzodiazepinas, con el fin de restablecer la respiración espontánea.
- Para el tratamiento de intoxicaciones o sobredosis causadas única o principalmente por benzodiazepinas.

Como medida diagnóstica en la inconsciencia de etiología desconocida con objeto de comprobar si se debe a benzodiazepinas, otros fármacos, drogas o una lesión cerebral.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

*Anestesia*

La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg administrada vía intravenosa, durante 15 segundos. Si al cabo de 60 segundos no se ha obtenido el grado requerido de conciencia, puede inyectarse una dosis adicional de 0,1 mg y puede repetirse a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis máxima de 1 mg. La dosis habitual requerida se sitúa entre 0,3 y 0,6 mg, pero puede variar dependiendo de las características del paciente y de la benzodiacepina utilizada.

#### *Cuidados intensivos*

La dosis inicial recomendada de Flumazenilo es de 0,3 mg administrada vía intravenosa. Si al cabo de 60 segundos no se ha obtenido el grado deseado de conciencia, puede administrarse otra dosis de 0,1 mg y repetirse a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis total de 2 mg o hasta que el paciente se despierte. En caso de reaparecer somnolencia, una perfusión intravenosa de 0,1-0,4 mg/h puede ser útil. La dosificación y velocidad de perfusión debe ajustarse individualmente para conseguir el grado de conciencia deseado.

En caso de que tras repetidas dosis no se observe un claro efecto sobre el estado de conciencia y la función respiratoria, debe considerarse que la intoxicación no es debida a benzodiacepinas.

La perfusión debe detenerse cada 6 horas para verificar si se produce de nuevo sedación.

Para evitar el síndrome de abstinencia en pacientes tratados durante un periodo de tiempo largo con dosis altas de benzodiacepinas en la unidad de cuidados intensivos, la dosis de flumazenilo debe valorarse individualmente y la inyección debe administrarse lentamente (ver sección 4.4).

#### Población de edad avanzada

No existen datos sobre el uso de flumazenilo en pacientes ancianos, pero debe destacarse que esta población es generalmente más sensible a los efectos de los medicamentos, y por tanto deben ser tratados con la debida precaución.

#### Población pediátrica

##### Niños mayores de 1 año de edad

Para revertir la sedación de la conciencia inducida por benzodiacepinas en niños mayores de 1 año de edad, la dosis inicial recomendada es de 10 microgramos/Kg (hasta 200 microgramos) administrada por vía intravenosa durante 15 segundos. Si el nivel deseado de conciencia no se obtiene después de un período adicional de 45 segundos, se puede administrar una nueva inyección de 10 microgramos/Kg (hasta 200 microgramos) y si es necesario repetir la administración a intervalos de 60 segundos (un máximo de 4 veces) hasta una dosis máxima total de 50 microgramos/Kg ó 1 mg, lo que represente la dosis más baja. La dosis debe ser individualizada basándose en la respuesta del paciente. No existen datos sobre seguridad y eficacia de la administración repetida de flumazenilo en niños para re-sedación.

##### Niños menores de 1 año de edad

No existen suficientes datos sobre el uso de flumazenilo en niños de menos de 1 año de edad. Por tanto flumazenilo sólo debería ser administrado en niños de menos de 1 año, si los beneficios potenciales para el paciente superan el posible riesgo.

#### Pacientes con alteración hepática o renal

Como flumazenilo se metaboliza principalmente en el hígado, se recomienda una valoración cuidadosa de la dosis en pacientes con la función hepática alterada. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con alteración renal.

#### Forma de administración

Flumazenilo se debe administrar por vía intravenosa por un anestesista o un médico experimentado.

Flumazenilo se puede administrar como inyección o como perfusión (Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6).

Flumazenilo se puede administrar sin diluir o diluido (Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6).

Flumazenil se puede utilizar de forma concomitante con otras medidas de reanimación.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe inspeccionar visualmente antes de su uso y sólo se debe utilizar si la solución es transparente y prácticamente libre de partículas.

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a flumazenilo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que reciben benzodiazepinas para el control de una situación potencialmente mortal (como control de la presión intracraneal o status epiléptico).
- En intoxicaciones mixtas con benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos y/o tetracíclicos, ya que la toxicidad de los antidepresivos puede quedar enmascarada por los efectos protectores de las benzodiazepinas.

En presencia de síntomas autónomos (anticolinérgicos), neurológicos (alteraciones motoras) o cardiovasculares por intoxicación grave con tricíclicos/tetracíclicos, flumazenilo no debe ser utilizado para revertir el efecto de las benzodiazepinas.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

- El paciente debería monitorizarse durante un periodo de tiempo adecuado (ECG, pulso, oximetría, estado de conciencia del paciente y otros signos vitales como frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión sanguínea).
- Flumazenilo revierte específicamente la acción de las benzodiazepinas. Por tanto, no debe esperarse ningún efecto si la causa de la disminución de consciencia no es debida a las benzodiazepinas. .
- Cuando se emplea en anestesiología al final de la cirugía, flumazenilo no debe administrarse hasta que los efectos de los relajantes musculares periféricos se hayan revertido completamente.
- Como la acción de flumazenilo es generalmente más corta que la de las benzodiazepinas y posiblemente puede reaparecer la sedación, el paciente debe permanecer estrechamente monitorizado preferiblemente en la unidad de cuidados intensivos, hasta que el efecto de flumazenilo haya presuntamente desaparecido .
- En pacientes de riesgo elevado, las ventajas de la sedación con benzodiazepinas deben ser valoradas frente al inconveniente de un rápido despertar. En algunos pacientes (por ejemplo con problemas cardíacos), el mantenimiento de un cierto nivel de sedación es preferible a que estén plenamente despiertos.
- La inyección rápida de dosis elevadas de flumazenilo (más de 1 mg) debe evitarse en los pacientes que reciben tratamiento crónico con benzodiazepinas dado que puede resultar en síntomas de abstinencia.
- En los pacientes que padecen ansiedad pre-operatoria o que poseen un historial de ansiedad crónica o episodios de ansiedad, la dosis de flumazenilo debe ser ajustada cuidadosamente.
- En cirugía mayor, debe tenerse en cuenta el dolor postoperatorio y puede ser preferible mantener al paciente ligeramente sedado.
- En pacientes tratados durante largos períodos con dosis elevadas de benzodiazepinas, las ventajas del uso de flumazenilo deberían ser cuidadosamente valoradas frente al riesgo de síntomas de abstinencia. Si aparecen síntomas de abstinencia a pesar de una dosificación controlada, debería administrarse una dosis valorada individualmente de 5 mg de diazepam o 5 mg de midazolam mediante una inyección intravenosa lenta.
- El uso del antagonista no está recomendado en pacientes con epilepsia, que hayan sido tratados con benzodiazepinas durante un período de tiempo prolongado. Aunque flumazenilo tiene algunos efectos antiepilépticos intrínsecos, el efecto antagonista brusco puede provocar convulsiones en pacientes con epilepsia.

- Es necesario tener especial precaución cuando se use flumazenilo en casos de sobredosis por varios medicamentos. En el caso particular de una intoxicación con benzodiazepinas y antidepresivos cíclicos, la administración de flumazenilo exacerba ciertos efectos tóxicos, como convulsiones y arritmias cardíacas, causados por estos antidepresivos pero que aparecen con menos facilidad cuando se administran concomitante con benzodiazepinas.
- Los pacientes que han recibido flumazenilo para revertir los efectos de las benzodiazepinas, deben ser monitorizados para controlar la resedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de la benzodiazepina durante un periodo adecuado basado en la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina empleada. Dado que los pacientes con insuficiencia hepática subyacente pueden experimentar un efecto retardado, como se describe arriba, puede ser necesario un periodo prolongado de observación.
- Flumazenilo no está recomendado para el tratamiento de la dependencia a benzodiazepinas o para el tratamiento de síndromes de abstinencia por benzodiazepinas de larga duración.

#### Precauciones

- En los pacientes con lesión cerebral grave (y/o presión intracraneal inestable) que reciben flumazenilo – para corregir los efectos de las benzodiazepinas – puede producirse un aumento de la presión intracraneal.
- Se han registrado ataques de pánico después del uso de flumazenilo en pacientes con historial de alteraciones de pánico.
- Debido a la elevada frecuencia de tolerancia y dependencia a las benzodiazepinas en pacientes con alcoholismo y otras dependencias por fármacos, flumazenilo deberá emplearse con precaución en esta población.

#### Población pediátrica

- Debido a la posibilidad de depresión respiratoria y resedación, los niños sedados previamente con midazolam deberán ser monitorizados por lo menos 2 horas después de la administración de flumazenilo. En caso de otras benzodiazepinas sedantes, el tiempo de monitorización debe ajustarse según su duración esperada.
- No se recomienda el uso en niños para otras indicaciones que no sean la recuperación de la sedación de la conciencia, ya que no se dispone de estudios controlados. Lo mismo aplica a niños menores de 1 año.
- Mientras no existan datos disponibles sobre flumazenilo, éste no debería ser utilizado en niños de 1 año de edad o menores de 1 año, a menos que los riesgos para el paciente (especialmente en el caso de sobredosis accidental) hayan sido valorados frente a las ventajas del tratamiento.

Este medicamento contiene aproximadamente 3,73 mg de sodio por ml de flumazenilo solución inyectable . Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta con control de sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Flumazenilo revierte los efectos centrales de las benzodiazepinas mediante la interacción competitiva a nivel de los receptores; los efectos de los agonistas no-benzodiazepínicos que actúan a nivel del receptor benzodiazepínico, como zopiclona, triazolopiridacina y otros, también son antagonizados por flumazenilo. Sin embargo, flumazenilo no bloquea los efectos de fármacos que no actúan mediante esta ruta. No se han observado interacciones con otros depresores del sistema nervioso central. La farmacocinética de las benzodiazepinas permanece inalterada en presencia del antagonista flumazenilo. Debe prestarse especial precaución cuando se utiliza flumazenilo en casos de sobredosis accidental, ya que los efectos tóxicos de otros productos psicotrópicos (especialmente antidepresivos tricíclicos) administrados simultáneamente, pueden aumentar con la disminución del efecto benzodiazepínico.

No se ha observado ningún cambio en la farmacocinética de flumazenilo en combinación con las benzodiazepinas midazolam, flunitrazepam y lormetazepam. Flumazenilo no afecta a la farmacocinética de estas benzodiazepinas.

No existe interacción farmacocinética entre etanol y flumazenilo.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque los estudios en animales no han mostrado evidencia de embriotoxicidad o teratogenicidad, no se ha determinado el posible riesgo en humanos causado por la utilización de flumazenilo durante el embarazo (ver sección 5.3). Por tanto flumazenilo sólo debería ser utilizado durante el embarazo, en caso de que el posible beneficio para el paciente supere los riesgos potenciales para el feto.

Se desconoce si flumazenilo pasa a la leche materna. Por esta razón, la lactancia debiera interrumpirse durante 24 horas si se administra flumazenilo. La administración de flumazenilo en situaciones de emergencia durante el embarazo y la lactancia no está contraindicada.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a los pacientes que hayan recibido flumazenilo para revertir los efectos de la sedación con benzodiazepinas, que no deben conducir, ni manejar máquinas o realizar actividades que requieran un esfuerzo físico o mental durante al menos 24 horas, ya que el efecto de las benzodiazepinas puede reaparecer.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas a continuación han sido comunicadas. Las reacciones adversas suelen desaparecer rápidamente sin la necesidad de un tratamiento especial.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras:  $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, miedo; después de una rápida administración; no han requerido tratamiento habitualmente.	Poco frecuente
	Síntomas de abstinencia (p.ej. agitación, ansiedad, labilidad emocional, confusión y distorsiones sensoriales) después de inyecciones rápidas de dosis de 1 mg o más en pacientes tratados durante largos períodos de tiempo y/o altas dosis con benzodiazepinas en cualquier momento dentro de las semanas antes de la administración de flumazenilo (ver sección 4.4);	Frecuencia no conocida

	ataques de pánico (en pacientes con antecedentes de reacciones de pánico); llanto anormal, nerviosismo, reacciones agresivas (en general el perfil de reacciones adversas en niños es similar al de los adultos. Cuando se utiliza flumazenilo para revertir la sedación de la consciencia, se han registrado llanto anormal, nerviosismo y reacciones agresivas).	
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones: particularmente en pacientes que se sabe que padecen epilepsia o insuficiencia hepática grave, principalmente después de un tratamiento de larga duración con benzodiazepinas o por sobredosis por varios medicamentos (ver sección 4.4).	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Palpitaciones; después de una rápida administración; no han requerido tratamiento habitualmente.	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Aumento transitorio de la presión sanguínea (al despertar).	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos; durante su uso postoperatorio, particularmente si también se han utilizado opiáceos.	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rubor	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos; después de una rápida administración; no han requerido tratamiento habitualmente.	Frecuencia no conocida

En los pacientes tratados con benzodiazepinas durante largos periodos de tiempo, flumazenilo puede inducir la aparición de síntomas de retirada.

Los síntomas son: tensión, agitación, ansiedad, confusión, alucinaciones, temblores y convulsiones.

#### Población pediátrica

En general el perfil de reacciones adversas en niños es similar al de los adultos. Cuando se utiliza flumazenilo para revertir la sedación de la consciencia, se han registrado llanto anormal, nerviosismo y reacciones agresivas.

#### 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9 Sobredosis

En casos de sobredosis por múltiples medicamentos, particularmente con antidepresivos tricíclicos, los efectos tóxicos (como convulsiones y trastornos del ritmo cardíaco) pueden surgir con la reversión puede con la reversión de los efectos de la benzodiacepina por flumazenilo.

Existe una experiencia muy limitada de sobredosis aguda con flumazenilo en humanos.

No existe un antídoto específico contra la sobredosis de Flumazenilo. El tratamiento debe consistir en medidas de soporte incluyendo control de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Incluso cuando se administra por vía intravenosa a dosis de 100 mg, no se han observado síntomas de sobredosis atribuibles a flumazenilo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antídotos, Código ATC: V03AB25.

Flumazenilo, un derivado imidazobenzodiacepínico, es un antagonista de las benzodiacepinas que mediante una interacción competitiva, bloquea los efectos de sustancias que actúan a nivel del receptor benzodiacepínico. Se ha comunicado la neutralización de las reacciones paradójicas de las benzodiacepinas.

En la experimentación en animales, flumazenilo no bloqueó los efectos de sustancias que no actúan a nivel del receptor benzodiacepínico (como barbitúricos, GABA-miméticos y agonistas de los receptores para la adenosina). Los agonistas no-benzodiacepínicos, como ciclopirononas (zopiclon) y triazolopiridazinas, son bloqueados por flumazenilo. Los efectos hipnosedantes de las benzodiacepinas, son neutralizados rápidamente (en 1-2 minutos) tras la administración intravenosa.

Dependiendo de la diferencia en el tiempo de eliminación entre agonista y antagonista, el efecto puede reaparecer después de varias horas. Es posible que flumazenilo ejerza una leve actividad agonista, es decir, efecto anticonvulsivo. En animales tratados durante largo tiempo con flumazenilo, éste produjo síntomas de privación, incluyendo convulsiones.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Distribución

Flumazenilo es una base lipofílica débil. Flumazenilo está unido a proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente, del cual dos tercios están unidos a albúmina. Flumazenilo está ampliamente distribuido por el espacio extravascular. Durante la fase de distribución, la concentración de flumazenilo en plasma disminuye con una vida media de 4-15 minutos. El volumen de distribución en las condiciones de estado estacionario ( $V_{ss}$ ) es 0,9-1,1 l/kg.

#### Biotransformación

Flumazenilo se elimina principalmente a través del metabolismo hepático. El ácido carboxílico es el metabolito más importante en plasma (forma libre) y en orina (en forma libre y conjugado). Los ensayos farmacológicos con este metabolito han mostrado que es inactivo como agonista o antagonista frente a las benzodiacepinas.

#### Eliminación

Prácticamente no se excreta flumazenilo inalterado en orina. Esto indica una degradación metabólica completa de la sustancia activa en el organismo. La eliminación del fármaco radiomarcado es prácticamente total en 72 horas, con una radiactividad del 90-95% en orina y un 5-10% en heces. La eliminación es rápida, como refleja la corta vida media de 40 a 80 minutos. El aclaramiento plasmático

total de flumazenilo es de 0,8-1,0 l/hora/kg y se puede atribuir casi completamente al metabolismo hepático.

La farmacocinética de flumazenilo es dosis-proporcional dentro de un rango de dosis terapéutico hasta 100 mg.

El aporte de alimentos durante la perfusión intravenosa de flumazenilo da lugar a un aumento de un 50% del aclaramiento, probablemente debido al incremento postprandial en la perfusión del hígado.

#### Datos de farmacocinética en grupos especiales de pacientes

##### *Ancianos*

La farmacocinética de flumazenilo en ancianos no difiere de la farmacocinética en adultos jóvenes.

##### *Pacientes con la función hepática alterada*

En pacientes con función hepática alterada de moderada a grave, la vida media de flumazenilo está incrementada (aumento de 70-210%), y el aclaramiento total es inferior (entre 57 y 74%) comparado con voluntarios sanos.

##### *Pacientes con la función renal alterada*

La farmacocinética de flumazenilo no difiere en pacientes con la función renal alterada o en pacientes sometidos a hemodiálisis, comparado con voluntarios sanos.

##### *Población pediátrica*

En niños mayores de 1 año de edad, la vida media de eliminación es mas corta y la variabilidad es mayor que en los adultos, aproximadamente de 40 minutos con un rango que varía entre 20 y 75 minutos. El aclaramiento y el volumen de distribución, por kilo de peso corporal son los mismos que en adultos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La exposición a flumazenilo en la última fase prenatal así como per- y postnatal, indujo alteraciones del comportamiento y un aumento de la densidad de receptores benzodiazepínicos hipocámpicos en las crías de rata. El efecto de estos hallazgos no se considera relevante si el producto es utilizado durante un corto período de tiempo según las indicaciones.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Edetato de disodio

Ácido acético glacial

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico (36%) para el ajuste del pH

Hidróxido de sodio para el ajuste del pH

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, excepto aquellos que se mencionan en el sección 6.6.



### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Vida útil después de la primera apertura del envase:

Después de la primera apertura del envase, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

Vida útil después de diluir:

No refrigerar.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la especialidad durante 24 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente, a menos que el método de dilución evite el riesgo de contaminación microbiológica. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su empleo son responsabilidad del usuario.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cajas de cartón con 5 ó 50 (10x5) ampollas (vidrio incoloro Tipo I) conteniendo 5 ml de solución inyectable .

Cajas de cartón con 5 ó 50 (10x5) ampollas (vidrio incoloro Tipo I) conteniendo 10 ml de solución inyectable.

Es posible que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento es para un solo uso y cualquier porción no utilizada debe desecharse.

Cuando flumazenilo es utilizado en forma de perfusión, debe ser diluido previamente a la perfusión.

Flumazenilo sólo debe ser diluido con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), o solución de dextrosa 50 mg/ml (5%).

La compatibilidad entre flumazenilo y otras soluciones inyectables no ha sido demostrada.

Las soluciones para perfusión intravenosa deben ser desechadas después de un plazo de 24 horas.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B - Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Teléfono: +351 219 608 410

Fax: +351 219 615 102

e-mail: portugalgeral@hikma.com

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Marzo 2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2017