

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg Comprimidos Revestidos por Película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg contém, como substâncias activas, 50 mg de losartan de potássio (correspondente a 45,8 mg de losartan) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: contém 30 mg lactose-monohidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg é indicado para o tratamento da hipertensão essencial em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com losartan ou hidroclorotiazida isoladamente. Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg pode ser administrado com outros anti-hipertensores.

Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg deve ser tomado com um copo cheio de água.

Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg pode ser administrado com ou sem alimentos.

Hipertensão

Losartan + hidroclorotiazida não deve ser utilizado como terapêutica inicial e sim em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada com losartan de potássio ou hidroclorotiazida isoladamente.

É recomendada a titulação da dose com os componentes individuais (losartan e hidroclorotiazida).

Quando clinicamente apropriado, pode ser considerada uma alteração directa da monoterapia para a associação fixa em doentes cuja pressão arterial não está controlada de forma adequada.

A dose de manutenção habitual de Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 50 mg + 12,5 mg é de um comprimido losartan 50 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg, uma vez por dia. Para os doentes que não respondem de forma adequada ao Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 50 mg + 12,5 mg a posologia pode ser aumentada para um comprimido de Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 100 mg + 25 mg, uma vez por dia. A dose máxima é de um comprimido de Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 100 mg + 25 mg, uma vez por dia. Geralmente, o efeito anti-hipertensor é alcançado em 3 a 4 semanas após o início da terapêutica.

Utilização em doentes com compromisso renal e doentes em hemodiálise

Não são necessários ajustamentos posológicos iniciais em doentes com compromisso renal moderado (i.e., depuração da creatinina 30-50 ml/min). Os comprimidos de losartan + hidroclorotiazida não são recomendados em doentes em hemodiálise. Os comprimidos de losartan + hidroclorotiazida não devem ser utilizados em doentes com compromisso renal grave (i.e., depuração da creatinina < 30 ml/min)(ver secção 4.3).

Utilização em doentes com depleção do volume intravascular

A depleção de volume e/ou de sódio deve ser corrigida antes da administração dos comprimidos de losartan + hidroclorotiazida.

Utilização em doentes com compromisso hepático

Os comprimidos de losartan + hidroclorotiazida são contra-indicados em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Utilização nos idosos

Geralmente não é necessário um ajuste posológico para os idosos.

Utilização em crianças e adolescentes (< 18 anos)

Não existe experiência clínica em crianças e adolescentes. Consequentemente losartan + hidroclorotiazida não deve ser administrado a crianças e adolescentes.

Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao losartan, às substâncias derivadas da sulfonamida (como a hidroclorotiazida) ou a qualquer um dos excipientes de Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 50 mg + 12,5 mg.

Hipocaliémia ou hipercalcémia resistentes à terapêutica.

Compromisso hepático grave; Colestase e distúrbios de obstrução biliar.
Hiponatremia refractária.
Hiperuricemia/gota sintomática.
Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
Compromisso renal grave (i.e., depuração da creatinina < 30 ml/min).
Anúria.

O uso concomitante de Losartan+ Hidroclorotiazida Rominguer com medicamentos contendo aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Losartan

Angioedema

Doentes com história de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta, e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Hipotensão e depleção do volume intravascular

Pode correr uma hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, nos doentes com depleção do volume e/ou de sódio por terapêutica diurética intensa, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração dos comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg (ver secções 4.2 e 4.3).

Desequilíbrio electrolítico

Nos doentes com compromisso renal, com ou sem diabetes, são frequentes os desequilíbrios electrolíticos, que devem ser tratados. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de potássio e os valores de depuração da creatinina devem ser cuidadosamente monitorizados; especialmente os doentes com insuficiência cardíaca e com uma depuração da creatinina entre 30-50 ml/min. Não é recomendada a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal contendo potássio com losartan + hidroclorotiazida (ver secção 4.5).

Compromisso da função hepática

Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg deve ser usado com precaução em doentes com história de compromisso hepático ligeiro a moderado, com base nos dados farmacocinéticos que demonstraram concentrações plasmáticas de losartan significativamente aumentadas em doentes com cirrose. Não há experiência terapêutica com losartan em doentes com compromisso hepático grave. Assim, Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromisso da função renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal (especialmente em doentes cuja função renal está dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona tais como os doentes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal pré-existente).

Tal como acontece com os outros medicamentos que afectam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram também notificados aumentos da uremia e da creatinemia em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único. Estas alterações da função renal podem ser reversíveis após interrupção da terapêutica. Losartan deve ser usado com precaução em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal em rim único.

Transplante renal

Não há experiência em doentes com transplante renal recente.

Hiperaldosteronismo primário

De modo geral, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos fármacos anti-hipertensores que actuam através do sistema renina-angiotensina. Logo, não é recomendada a utilização dos comprimidos de Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg.

Doença coronária e doença vascular cerebral

Tal como acontece com qualquer medicamento anti-hipertensor, uma excessiva diminuição da pressão arterial em doentes com doença isquémica cardiovascular e vascular cerebral, pode resultar em enfarte do miocárdio ou AVC.

Insuficiência cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem compromisso renal, existe — tal como com outros medicamentos que actuam no sistema renina-angiotensina — um risco de hipotensão arterial e compromisso renal (frequentemente agudo).

Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como acontece com outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial em doentes com estenose aórtica ou mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Diferenças étnicas

Tal como observado com os inibidores da enzima conversora da angiotensina, o losartan e os outros antagonistas da angiotensina, aparentemente, são menos eficazes em reduzir a pressão arterial na raça negra do que nas outras raças. Isto deve-se possivelmente, à maior prevalência de situações de renina baixa na população hipertensa negra.

Gravidez

Os ARA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a continuação da terapêutica com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hidroclorotiazida

Hipotensão e desequilíbrio hidro-electrolítico

Tal como acontece com todas as terapêuticas anti-hipertensoras, pode ocorrer uma hipotensão sintomática em alguns doentes. Os doentes devem ser observados para detecção de sinais clínicos de desequilíbrio hidro-electrolítico, por exemplo, depleção do volume, hiponatremia, alcalose hipoclorémica, hipomagnesemia, ou hipocalcemia, os quais podem ocorrer durante episódios intercorrentes de vômitos ou diarreia. Dever-se-á realizar uma avaliação periódica dos electrólitos séricos, a intervalos apropriados, nestes doentes. Pode ocorrer hiponatremia por diluição em doentes com edemas durante o tempo quente.

Efeitos metabólicos ou endócrinos

A terapêutica com tiazidas pode diminuir a tolerância à glucose. Poderá ser necessário ajustar a posologia dos medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina (ver secção 4.5). Durante a terapêutica com tiazidas, pode haver manifestação de uma diabetes mellitus latente.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária do cálcio e podem causar elevações ligeiras e intermitentes do cálcio sérico. Uma acentuada hipercalcémia pode evidenciar um hiperparatiroidismo não diagnosticado. Deve suspender-se a administração de tiazidas antes de se efectuarem testes da função paratiroideia.

Os medicamentos diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de colesterol e de triglicéridos no sangue.

A terapêutica tiazídica pode precipitar, em alguns doentes, hiperuricemia e/ou crises de gota. Uma vez que o losartan diminui o ácido úrico, em combinação com a hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Compromisso da função hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que podem causar colestase intra-hepática e porque alterações menores ao equilíbrio hidro-electro lítico podem precipitar coma hepático. Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 50 mg + 12,5 mg é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3 e 5.2)

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma

(NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC. Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Outros

Os doentes medicados com tiazidas, com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, podem apresentar reacções de hipersensibilidade. Notificaram-se casos de exacerbação ou de activação de lúpus eritematoso sistémico com o uso das tiazidas.

Excipientes

Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg contém lactose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento (ver secção 6.1).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Losartan

Houve notificações de que a rifampicina e o fluconazol reduzem os níveis de metabolito activo. As consequências clínicas destas interacções não foram avaliadas.

Tal como outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seus efeitos, a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por ex., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, podem conduzir a aumentos do potássio sérico. A co-medicação não é aconselhada.

Tal como outros medicamentos afectam a excreção de sódio, a excreção do lítio pode ser reduzida. Logo, os níveis de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados se os sais de lítio forem co-administrados com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (i.e., inibidores selectivos da COX-2, ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias) e AINEs não selectivos, pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. A administração concomitante de antagonistas da angiotensina II ou diuréticos e de AINEs, pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo a possibilidade de falência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com disfunção renal pré-existente. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser hidratados de modo adequado e deve considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente a partir daí.

Em alguns doentes com compromisso da função renal em tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteróides, incluindo os inibidores selectivos da ciclo-oxigenase-2, a co-administração de antagonistas dos receptores da angiotensina pode causar uma deterioração da função renal adicional. Habitualmente, estes efeitos são reversíveis.

Outras substâncias que induzem hipotensão como os antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno, amifostina: A utilização concomitante com estes fármacos que baixam a pressão arterial, como efeito principal ou secundário, pode aumentar o risco de hipotensão.

Hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes fármacos podem interferir com os medicamentos diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos — Potenciação da hipotensão ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (orais e insulina) — O tratamento com uma tiazida pode influenciar a tolerância à glucose. Pode ser necessário um ajuste posológico do medicamento antidiabético. A metformina deve ser usada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível falência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Outros medicamentos anti-hipertensores — Efeito aditivo.

Colestiramina e resinas de colestipol — A absorção da hidroclorotiazida é prejudicada pela presença de resinas permutadoras de aniões. Mesmo em doses únicas, tanto a colestiramina como as resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem a sua absorção a partir do tracto gastrointestinal até 85% e 43%, respectivamente.

Corticosteróides, ACTH- Depleção electrolítica intensificada, especialmente hipocaliémia.

Aminas vasopressoras (por ex., adrenalina) — Possível diminuição de resposta às aminas vasopressoras, não sendo, no entanto, suficiente para suspender o seu uso.

Relaxantes músculo-esqueléticos, não despolarizantes (por ex., tubocurarina) — Possível aumento da resposta ao relaxante muscular.

Lítio — Os medicamentos diuréticos reduzem a depuração renal do lítio e acrescentam um elevado risco de toxicidade por lítio, não se recomenda o seu uso simultâneo.

Medicamentos utilizados no tratamento da gota (probenecida, sulfipirazona e alopurinol) — Pode ser necessário um ajustamento posológico dos medicamentos uricosúricos, uma vez que a hidroclorotiazida pode aumentar o nível sérico de ácido úrico. Pode ser necessário um aumento posológico da probenecida ou da sulfipirazona. A co-administração de uma tiazida pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

Medicamentos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) — Aumento da biodisponibilidade dos diuréticos derivados das tiazidas devido a diminuição da motilidade gastrointestinal e da velocidade de esvaziamento do estômago.

Medicamentos citotóxicos (ex. clíclgfosfamida, metotrexato) — As tiazidas podem reduzir a excreção renal dos medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

Salicilatos — Em caso de elevadas doses de salicilatos, a hidroclorotiazida pode aumentar o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central.

Metildopa — Houve notificações isoladas de anemia hemolítica com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Ciclosporina — O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações relacionadas com gota.

Glicosídeos digitálicos — A hipocaliémia ou a hipomagnesémia induzida pelas tiazidas pode favorecer o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

Medicamentos afectados pelos distúrbios no potássio sérico — É recomendada a monitorização periódica do potássio sérico e ECG quando losartan + hidroclorotiazida é administrado com medicamentos afectados pelos distúrbios no potássio sérico (ex., glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos) e com os seguintes medicamentos (incluindo alguns antiarrítmicos) indutores de torsades de pointes (taquicardia ventricular), sendo que a hipocaliémia constitui um factor predisponente para torsades de pointes (taquicardia ventricular):

Antiarrítmicos da classe Ia (ex., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)

Antiarrítmicos da classe III (ex., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)

Alguns antipsicóticos (ex., tioridazina, clotpromazina, levomepromazina, trifluoroperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol) Outros (ex. bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenatida, vincamida IV).

Sais de cálcio — Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio sérico devido a diminuição da excreção. Se os suplementos de cálcio tiverem de ser prescritos, os níveis de cálcio devem ser monitorizados e a posologia do cálcio deve ser ajustada em conformidade.

Interacções com as Análises Laboratoriais — Devido aos seus efeitos no metabolismo do cálcio, as tiazidas podem interferir nos testes à função paratiroideia (ver secção 4.4).

Carbamazepina — Risco de hiponatremia sintomática. É necessária monitorização clínica e biológica.

Meios de contraste com iodo — Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe um risco aumentado de falência renal aguda, especialmente com doses elevadas do produto com iodo. Os doentes devem ser re-hidratados antes da administração.

Anfotericina B (parentérica), corticosteróides, ACTH ou laxantes estimulantes — A hidroclorotiazida pode intensificar o desequilíbrio electrolítico, em particular a hipocaliémia.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliémia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Devido aos efeitos sobre a gravidez de cada uma das substâncias activas deste medicamento, a utilização de Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 50 mg + 12,5 mg não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de Losartan + Hidroclorotiazida Rovinguer 50 mg + 12,5 mg está contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.). A administração de ARA, como o losartan, não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de ARAs está contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a ARA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a ARA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4.).

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestactivo, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, excepto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Aleitamento

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg durante o aleitamento, a terapêutica com Losartan + Hidroclorotiazida Rominguer 50 mg + 12,5 mg não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e pré termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, na condução ou utilização de máquinas, deve ter-se em conta que com a terapêutica anti-hipertensora podem ocorrer ocasionalmente, tonturas ou sonolência, especialmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os acontecimentos adversos abaixo são classificados por classes de sistemas de órgãos e frequência, de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes: 1/10

Frequentes: 1/100, < 1/10

Pouco frequentes: 1/1.000, < 1/100

Raros: 1/10.000, < 1/1.000

Muito raros: 1/10.000

Desconhecidos: não podem ser estimados a partir da informação disponível

Nos ensaios clínicos efectuados com losartan de potássio e hidroclorotiazida, não se observaram acontecimentos adversos específicos a esta associação medicamentosa. Os acontecimentos adversos verificados limitaram-se aos anteriormente descritos com o sal losartan de potássio e/ou hidroclorotiazida.

Nos ensaios clínicos controlados para a hipertensão essencial, as tonturas foram a única experiência adversa notificada como relacionada com o fármaco, que ocorreu com uma incidência superior à do placebo em mais de 1% dos doentes tratados com losartan e hidroclorotiazida.

Para além destes efeitos, foram notificadas as seguintes reacções adversas adicionais após a introdução do medicamento no mercado:

Afecções hepatobiliares

Raras: Hepatite

Exames complementares de diagnóstico

Raras: Hipercalemiemia, aumento da ALT

A seguir apresentam-se outros acontecimentos adversos que foram observados com um dos componentes individualmente, podendo constituir acontecimentos adversos potenciais do losartan potássio + hidroclorotiazida:

Losartan

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Anemia, púrpura de Henoch-Schönlein, equimoses, hemólise

Doenças do sistema imunitário

Raras: Reacções anafilácticas, angioedema, urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Anorexia, gota

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Insónia

Pouco frequentes: Ansiedade, distúrbio da ansiedade, síndrome do pânico, confusão, depressão, sonhos anómalos, perturbações do sono, sonolência, perda de memória

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleia, tonturas

Pouco frequentes: Nervosismo, parestesias, neuropatia periférica, tremores, enxaqueca, síncope

Afecções oculares

Pouco frequentes: Visão desfocada, ardor/picada nos olhos, conjuntivite, diminuição da acuidade visual

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: Vertigens, acufenos

Cardiopatias

Pouco frequentes: Hipotensão, hipotensão ortostática, esternalgia, angina de peito, bloqueio AV de grau II, acontecimento vascular cerebral, enfarte do miocárdio, palpitações, arritmias (fibrilhação auricular, bradicardia sinusal, taquicardia, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular)

Vasculopatias

Pouco frequentes: Vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Tosse, infecção respiratória superior, congestão nasal, sinusite, alterações nos seios nasais

Pouco frequentes: Mal-estar na faringe, faringite, laringite, dispneia, bronquite, epistaxis, rinite, congestão respiratória

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Dor abdominal, náuseas, diarreia, dispepsia

Pouco frequentes: Obstipação, dor dentária, xerostomia, flatulência, gastrite, vômitos

Afecções hepatobiliares

Desconhecidas: Anomalias da função hepática

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Alopecia, dermatite, pele seca, eritema, rubor, fotossensibilidade, prurido, exantema, urticária, sudação

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Câibra muscular, dor nas costas, dor nas pernas, mialgia

Pouco frequentes: Dor nos braços, tumefacção das articulações, dor nos joelhos, dor musculoesquelética, dor no ombro, rigidez, artralgia, artrite, coxalgia, fibromialgia, fraqueza muscular

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: Noctúria, micção frequente, infecção do tracto urinário

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: Diminuição da libido, impotência

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Astenia, fadiga, dor no peito

Pouco frequentes: Edema facial, febre

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Hipercalemiemia, diminuição ligeira do hematócrito e da hemoglobina

Pouco frequentes: Aumento ligeiro dos níveis séricos de ureia e creatinina

Muito raros: Aumento das enzimas hepáticas e da bilirrubina

Hidroclorotiazida

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopénia, púrpura, trombocitopénia

Doenças do sistema imunitário

Raras: Reacção anafiláctica

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Anorexia, hiperglicémia, hiperuricémia, hipocaliémia, hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: Insónia

Doenças do sistema nervoso
Frequentes: Cefalalgia

Afecções oculares
Pouco frequentes: Visão desfocada transitória, xantopsia

Vasculopatias
Pouco frequentes: Angiíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Pouco frequentes: Dificuldade respiratória, incluindo pneumonia e edema pulmonar

Doenças gastrointestinais
Pouco frequentes: Sialoadenite, espasmos, irritação estomacal, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação

Afecções hepatobiliares
Pouco frequente: Icterícia (colestática intra-hepática), pancreatite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Pouco frequentes: Fotosensibilidade, urticária, necrólise epidérmica tóxica

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Pouco frequentes: Câibras musculares

Doenças renais e urinárias
Pouco frequentes: Glicosúria, nefrite intersticial, disfunção renal, falência renal

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Pouco frequentes: Febre, tonturas

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)
Frequência «desconhecida»: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Descrição de reações adversas seleccionadas
Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observouse uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

4.9 Sobredosagem

Não há informação específica disponível sobre o tratamento da sobredosagem com losartan + hidroclorotiazida. O tratamento é sintomático e de apoio. A terapêutica com losartan + hidroclorotiazida deve ser interrompida e o doente observado cuidadosamente. As medidas sugeridas incluem indução do vômito, caso a ingestão tenha sido recente, e correcção da desidratação, do desequilíbrio electrolítico, do coma hepático e da hipotensão através dos procedimentos estabelecidos.

Losartan

As informações existentes quanto à sobredosagem no ser humano são limitadas. As manifestações mais prováveis de sobredosagem são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer bradicardia devido a estimulação do parassimpático (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, deverá ser instituído tratamento de suporte.

Nem losartan nem o seu metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

Os sinais e sintomas mais comuns observados são os causados por depleção electrolítica (hipocaliémia, hipoclorémia, hiponatrémia) e desidratação resultantes de diurese excessiva. Se também tiverem sido administrados digitálicos, a hipocaliémia pode acentuar arritmias cardíacas.

Ainda não está estabelecido até que ponto a hidroclorotiazida é removível por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Antagonistas dos receptores da angiotensina.

Código ATC: CO9DA01 Losartan + Hidroclorotiazida

Demonstrou-se que as substâncias activas losartan + hidroclorotiazida têm um efeito aditivo na redução da pressão arterial, a qual diminui em maior grau com esta associação do que com cada um dos componentes per si. Pensa-se que este efeito é resultado das acções complementares de ambos os componentes. Além disso, como resultado do seu efeito diurético, a hidroclorotiazida aumenta a actividade plasmática da renina e a secreção da aldosterona, diminui o potássio sérico e aumenta os níveis de angiotensina II. A administração de losartan bloqueia todas as acções fisiologicamente relevantes da angiotensina II e, através da inibição da aldosterona, tende a atenuar a perda de potássio associada ao diurético.

Foi demonstrado que losartan tem um efeito uricosúrico ligeiro e transitório. A hidroclorotiazida causa aumentos modestos no ácido úrico. A associação destas duas substâncias tende a atenuar a hiperuricemia induzida pelo diurético.

O efeito anti-hipertensor de losartan + hidroclorotiazida mantém-se durante 24 horas. Nos estudos clínicos com duração de, pelo menos, 1 ano, o efeito anti-hipertensor manteve-se com a continuação da terapêutica. Apesar da descida significativa na pressão arterial, a administração de losartan + hidroclorotiazida não teve qualquer efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. Nos estudos clínicos, após 12 semanas de tratamento com 50 mg de losartan + 12,5 mg de hidroclorotiazida, a pressão diastólica sentada, em vale, reduziu, em média, até 13,2 mmHg.

A associação losartan + hidroclorotiazida é eficaz na redução da pressão arterial em ambos os sexos, na raça negra e não negra, e tanto nos doentes mais novos (< 65 anos) como nos idosos (65 anos), e é eficaz em todos os graus de hipertensão.

Losartan

Losartan é um antagonista do receptor (tipo ATI) da angiotensina II, produzido por via sintética, para administração oral. A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é a principal hormona activa do sistema renina-angiotensina e importante na determinação da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor ATI, que se encontra em vários tecidos (por exemplo, no músculo liso vascular, na glândula supra-renal, nos rins e no coração), e provoca várias acções biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e libertação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação celular no músculo liso.

Losartan bloqueia selectivamente o receptor ATI. Tanto losartan como o seu metabolito ácido-carboxílico farmacologicamente activo E-3174 bloqueiam, *in vitro* e *in vivo*, todas as acções fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da origem ou da via de síntese.

Losartan não tem um efeito agonista nem bloqueia outros receptores hormonais ou canais de iões importantes na regulação cardiovascular. Além disso, losartan não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, não há aumento dos efeitos indesejáveis mediados pela bradicinina.

Durante a administração de losartan, a supressão da resposta negativa da angiotensina II na secreção da renina conduz a uma actividade acrescida desta última no plasma. Estes aumentos de actividade da renina plasmática conduzem a aumentos de angiotensina II no plasma. Apesar destes acréscimos, a actividade anti-hipertensora e a supressão da concentração plasmática de aldosterona mantêm-se, indicando um bloqueio eficaz ao receptor da angiotensina II. Após a interrupção do losartan, os valores da actividade da renina plasmática e angiotensina II baixam em 3 dias para os valores iniciais.

Tanto losartan como o seu principal metabolito activo têm uma afinidade muito maior para o receptor ATI do que para o receptor AT2. O metabolito activo é 10 a 40 vezes mais activo que o losartan numa relação de peso por peso.

Num estudo concebido especialmente para avaliar a incidência da tosse em doentes tratados com losartan em comparação com doentes tratados com inibidores da ECA, a incidência de tosse notificada pelos doentes a tomar losartan ou hidroclorotiazida foi semelhante e significativamente inferior à dos doentes tratados com inibidores da ECA. Adicionalmente, numa análise global de 16 ensaios clínicos em dupla ocultação efectuados em 4131 doentes, a incidência da notificação espontânea de tosse em doentes tratados com losartan foi semelhante (3,1%) à dos doentes tratados com placebo (2,6%) ou com hidroclorotiazida (4,1%), enquanto que a incidência com inibidores da ECA foi de 8,8%.

A administração de losartan de potássio a doentes hipertensos não diabéticos com proteinúria reduz significativamente a proteinúria, a excreção fraccionada de albumina e de IgG. Losartan mantém a taxa de filtração glomerular e reduz a fracção

de filtração. Losartan, geralmente, causa uma descida no ácido úrico sérico (normalmente < 0,4 mg/dl), que se mantém no tratamento crónico.

O losartan não tem qualquer efeito nos reflexos autónomos nem qualquer efeito mantido na noradrenalina plasmática.

Em doentes com insuficiência ventricular esquerda, doses de 25 mg e 50 mg de losartan produziram efeitos hemodinâmicos e neuro-hormonais positivos, caracterizados por um aumento do índice cardíaco, por diminuições da pressão de encravamento ou pressão capilar pulmonar, da resistência vascular sistémica, da pressão arterial média sistémica e do ritmo cardíaco e uma redução nos níveis circulatórios da aldosterona e da noradrenalina, respectivamente. A ocorrência de hipotensão estava relacionada com a dose nos doentes com insuficiência cardíaca.

Estudos de Hipertensão

Nos estudos clínicos controlados, a administração de losartan uma vez por dia, a doentes com hipertensão essencial ligeira a moderada, produziu reduções estatisticamente significativas na pressão sistólica e diastólica. A medição da pressão arterial 24 horas após administração em relação a 5-6 horas após administração demonstrou a redução da pressão arterial para além de 24 horas; foi mantido o ritmo diurno natural. A redução da pressão arterial, no final do intervalo das tomas, foi de aproximadamente 70-80 % do efeito observado 5-6 horas após a administração.

A interrupção de losartan em doentes hipertensos não resultou numa subida abrupta da pressão arterial. Apesar da descida significativa da pressão arterial, o losartan não teve qualquer efeito clinicamente importante na frequência cardíaca.

O losartan é igualmente eficaz nos homens e nas mulheres, em doentes hipertensos novos (< 65 anos) e idosos (\geq 65 anos).

Estudo LIFE

O "Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)" foi um estudo de distribuição aleatória, em tripla ocultação, com controlo activo realizado em 9193 doentes hipertensos, com idades entre 55 e 80 anos, com hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de losartan, uma vez por dia ou 50 mg de atenolol, uma vez por dia. Se a pressão arterial alvo (< 140/90 mmHg) não fosse alcançada era, primeiro, adicionada hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, a dose de losartan ou atenolol era então aumentada para 100 mg uma vez por dia. Outros anti-hipertensores excluindo inibidores do ECA, antagonistas da angiotensina II e beta-bloqueadores, foram adicionados quando necessário para atingir a pressão arterial alvo.

A duração média de acompanhamento do estudo foi de 4,8 anos.

O parâmetro de avaliação final primário foi o composto pela morbidade e mortalidade cardiovasculares avaliadas pela redução na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, e enfarte do miocárdio. A pressão arterial foi significativamente diminuída para valores idênticos nos dois grupos. O tratamento com losartan, em comparação com o atenolol, resultou numa diminuição do risco de 13,0 % ($p=0,021$, 95 % intervalo de confiança de 0,77-0,98) para

doentes que atingiram o parâmetro de avaliação final primário composto. Este resultado foi sobretudo atribuível a redução da incidência de acidente vascular cerebral. O tratamento com losartan diminuiu o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 25 % relativamente ao atenolol ($p= 0,001$ 95% intervalo de confiança 0,63-0,89). As taxas de morte cardiovascular e enfarte do miocárdio no foram significativamente diferentes entre os dois grupos de tratamento.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido. As tiazidas interferem com os mecanismos tubulares renais de reabsorção dos eletrólitos, aumentando directamente a excreção de sódio e de cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética directa da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a actividade plasmática da renina e aumenta a secreção da aldosterona, com aumentos consequentes no potássio urinário, perda de bicarbonato e diminuição do potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II, por isso, a coadministração de um antagonista dos receptores da angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associada aos diuréticos tiazídicos.

O início da ação diurética, após administração oral, ocorre ao fim de 2 horas, a ação máxima em 4 horas e dura entre 6 e 12 horas e permanece até às 24 horas.

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68- 4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa amostragem longitudinal (risk-set sampling). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7- 10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Losartan

Após administração oral, losartan é bem absorvido, e sofre um metabolismo de primeira passagem, formando um metabolito carboxílico activo e outros metabolitos inactivos. A biodisponibilidade sistémica dos comprimidos de losartan é de aproximadamente 33%. Os picos médios das concentrações de losartan e do seu

metabolito activo são alcançados em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Não se verificou qualquer efeito clinicamente importante no perfil da concentração plasmática de losartan, quando este foi administrado com uma refeição padronizada.

Distribuição

Losartan

Tanto losartan como o seu metabolito activo estão 99 % ligados às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. O volume de distribuição de losartan é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que losartan atravessa pouco ou nada a barreira hemato-encefálica.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hemato-encefálica, e é excretada no leite materno.

Biotransformação

Losartan

Cerca de 14 % de uma dose de losartan, administrada por via oral ou intravenosa são convertidos no seu metabolito activo. Após a administração oral e intravenosa de losartan de potássio marcado em ^{14}C , a radioatividade plasmática circulante é atribuída principalmente ao losartan e ao seu metabolito activo. Foi observada uma conversão mínima do losartan no seu metabolito activo em cerca de um por cento dos indivíduos estudados.

Para além deste último, formam-se metabolitos inactivos, incluindo dois metabolitos importantes formados por hidroxilação da cadeia colateral butilo, e um metabolito menor, glucuronido N-2 tetrazole.

Eliminação

Losartan

A depuração plasmática de losartan e do seu metabolito activo é de cerca de, respectivamente, 600 ml/min e 50 ml/min. A depuração renal de losartan e do seu metabolito é de cerca de 74 ml/min e de 26 ml/min, respectivamente. Quando losartan é administrado oralmente, cerca de 4% da dose é excretada sem alteração na urina e cerca de 6%, na urina, sob a forma do metabolito activo. As farmacocinéticas de losartan e do seu metabolito activo são lineares com as doses orais de losartan de potássio até 200 mg.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo declinam polixponencialmente com uma semi-vida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respectivamente. Durante o tratamento com 100 mg, uma vez por dia, nem losartan nem o seu metabolito activo se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartan e dos seus metabolitos. Após uma dose oral de losartan marcado em ^{14}C ,

administrada ao homem, cerca de 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58 % nas fezes.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é rapidamente eliminada pelos rins. A semi-vida plasmática da hidroclorotiazida pode variar entre 5,6 e 14,8 horas, quando os níveis plasmáticos podem ser seguidos durante pelo menos 24 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada inalterada em 24 horas.

Características nos Doentes

Losartan + Hidroclorotiazida

As concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo e a absorção de hidroclorotiazida nos hipertensos idosos não são significativamente diferentes das verificadas nos hipertensos jovens.

Losartan

Após administração oral, em doentes com cirrose hepática alcoólica ligeira a moderada, as concentrações plasmáticas de losartan e do seu metabolito activo foram, respectivamente, 5 e 1,7 vezes maiores do que as observadas nos voluntários jovens do sexo masculino.

Nem losartan nem o metabolito activo podem ser removidos por hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, genotoxicidade e potencial carcinogénico. O potencial tóxico da associação de losartan + hidroclorotiazida foi avaliado em estudos de toxicidade crónica durante um período até 6 meses, após administração oral em ratos e cães, e as alterações observadas nestes estudos com a associação, foram principalmente causados pelo losartan. A administração da associação de losartan + hidroclorotiazida induziu uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), um aumento da ureia-N sérica, uma diminuição no peso do coração (sem correlação histológica) e alterações gastrointestinais (lesões, úlceras, erosão e hemorragias da membrana mucosa). Não houve evidência de teratogenicidade em ratos ou em coelhos tratados com a associação de losartan + hidroclorotiazida. Foi observada toxicidade fetal em ratos, tal como evidenciado por um ligeiro aumento de costelas supranumerárias na geração F₁, quando as fêmeas foram tratadas antes e durante a gestação. Tal como observado em estudos com losartan isoladamente, ocorreram reacções adversas fetais e neonatais, incluindo toxicidade renal e morte fetal, quando os ratos fêmeas prenhes foram tratados com a associação losartan + hidroclorotiazida durante a fase tardia da gestação e/ou aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo: amido pré-gelificado, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio.

Revestimento: Opadry 05-F-32867 amarelo (hipromelose 3 cps, hipromelose 6 cps, dióxido de titânio (E171), macrogol 4000, óxido de ferro amarelo (E172), laca de alumínio de indigotina (E132).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 14 e 56 comprimidos revestidos por película.

Blisters de PVC-PE-PVDC/Al.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BLUEMED Unipessoal, Lda
Rua Poeta Adriano Correia de Oliveira, 233
4510-698 Fânzeres - Portugal
Telefone: 224801529
www.blumed.pt

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

N. ° de registo 5179213 — 14 comprimidos revestidos por película, 50 mg + 12,5 mg, blisters de PVC-PE-PVDC/Al.

N. ° de registo 5179221 — 56 comprimidos revestidos por película, 50 mg + 12,5 mg, blisters de PVC-PE-PVDC/Al.

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

APROVADO EM
12-12-2018
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO