

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Acupril 5 mg Comprimidos revestidos por película
Acupril 20 mg Comprimidos revestidos por película
Acupril 40 mg Comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Acupril 5 mg Comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 5,416 mg de quinapril (sob a forma de cloridrato) equivalentes a 5 mg de quinapril base.

Acupril 20 mg Comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 21,664 mg de quinapril (sob a forma de cloridrato) equivalentes a 20 mg de quinapril base.

Acupril 40 mg Comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém 43,328 mg de quinapril (sob a forma de cloridrato) equivalentes a 40mg de quinapril base.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Acupril 5 mg Comprimidos revestidos por película
Lactose mono-hidratada - 38 mg

Acupril 20 mg Comprimidos revestidos por película
Lactose mono-hidratada - 33,336 mg

Acupril 40 mg Comprimidos revestidos por película
Lactose mono-hidratada - 66,672 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Quinapril é indicado no tratamento da hipertensão. Nos hipertensos, quinapril é eficaz em monoterapia ou em associação a diuréticos tiazídicos e bloqueadores beta (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Insuficiência cardíaca congestiva

Quinapril é eficaz no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva em administração concomitante com diuréticos e/ou glicosídeos cardíacos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Hipertensão

Monoterapia: A dose inicial de quinapril recomendada nos doentes sem tratamento diurético é de 10 mg ou 20 mg, uma vez ao dia. Em função da resposta clínica do doente, a posologia pode ser aumentada (duplicando a dose) para uma dose de manutenção de 20 mg/dia a 40 mg/dia, administrada em toma única ou dividida em duas tomas. Em geral, os ajustamentos da posologia devem ser efetuados a intervalos de quatro semanas. Na maioria dos doentes, o controlo a longo prazo mantém-se no regime de toma única diária. Foram tratados doentes com doses de quinapril até 80 mg/dia (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Diuréticos concomitantes: Nos doentes que precisam de tratamento diurético de manutenção, a dose inicial recomendada de quinapril é de 5 mg, podendo ser posteriormente ajustada (tal como descrito anteriormente) para a resposta ótima (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Insuficiência cardíaca congestiva

Quinapril está indicado em tratamento de adjução a diuréticos e/ou glicosídeos cardíacos. A dose inicial recomendada nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva é de 5 mg, uma a duas vezes ao dia; após a administração da dose, o doente deve ser vigiado devido à possibilidade de hipotensão sintomática. Quando a dose inicial de quinapril é bem tolerada, a posologia pode ser ajustada para a dose eficaz, habitualmente 10 mg/dia a 40 mg/dia, administrados em duas doses iguais com o tratamento concomitante.

Utilização na insuficiência renal

Os dados cinéticos indicam que a eliminação de quinapril depende do nível de função renal. A dose inicial recomendada de quinapril é de 5 mg nos doentes com depuração de creatinina >30 ml/min, e de 2,5 mg nos doentes com depuração de creatinina <30 ml/min. Quando a dose inicial é bem tolerada, o quinapril pode ser administrado no dia seguinte, no regime de duas tomas diárias. Na ausência de hipotensão excessiva ou de deterioração significativa da função renal, a posologia pode ser aumentada a intervalos semanais com base na resposta clínica e hemodinâmica do doente. As doses iniciais

recomendadas com base nos dados clínicos e farmacocinéticos obtidos em insuficientes renais são:

Depuração (ml/min)	de	creatinina	Dose inicial máxima recomendada (mg)
>			6010
30	–		605
10	–		302,5
< 10			*

* A experiência atual é insuficiente para recomendar doses específicas nestes doentes.

Utilização no idoso

A idade só por si não parece afetar o perfil de eficácia ou segurança de quinapril. Por conseguinte, a dose inicial recomendada de quinapril nos doentes idosos é de 10 mg em toma única diária, seguindo-se o ajustamento da posologia até à resposta ótima.

População pediátrica

Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1 e 5.2, no entanto, não pode ser efetuada qualquer recomendação sobre a posologia.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

Acupril está contraindicado:

- em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- em doentes com angioedema hereditário ou idiopático
- em doentes com história de angioedema associado a tratamento prévio com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA)
- em associação com sacubitril + valsartan devido ao aumento de risco de angioedema
- no segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4. e 4.6)
- em doentes com obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo
- no uso concomitante de Acupril com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal [Taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²] (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acupril não deve ser utilizado em doentes com estenose da aorta.

Reações de sensibilidade

Podem ocorrer reações de sensibilidade em doentes com ou sem história prévia de alergia ou asma brônquica, por ex.: púrpura, fotossensibilidade, urticária, angite

necrosante, dificuldades respiratórias incluindo pneumonia e edema pulmonar, reações anafiláticas.

Hipotensão sintomática

Raramente se observam casos de hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada. Em doentes hipertensos tratados com quinapril a probabilidade de ocorrer hipotensão é maior em doentes com depleção do volume, por ex.: devido a terapêutica com diuréticos, restrição do sal da dieta, diálise, diarreia ou vômitos, ou têm hipertensão grave dependente da renina (ver secções 4.5 e 4.8).

Caso ocorra hipotensão, o doente deverá ser colocado em posição supina e, se necessário, deverá receber uma perfusão intravenosa de solução salina normal. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contraindicação para doses adicionais, contudo, na sua ocorrência, deve ser considerada a administração de doses mais baixas de quinapril ou de qualquer outra terapêutica diurética concomitante.

Nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva, que estejam em risco de sofrer uma diminuição excessiva da pressão sanguínea, o tratamento com quinapril deve ser iniciado com a dose recomendada e sob estrita vigilância médica. Estes doentes devem ser cuidadosamente vigiados durante as 2 primeiras semanas de terapia e sempre que a dose é aumentada.

O mesmo se aplica para doentes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma diminuição excessiva da pressão sanguínea pode resultar no enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal, a função renal deve ser monitorizada conforme considerado necessário, durante o tratamento, apesar de, na maioria dos casos, a função renal não alterar ou não melhorar.

A semivida do quinaprilato aumenta à medida que a depuração de creatinina diminui. Nos doentes com depuração de creatinina <60 ml/min, recomenda-se a administração de uma dose inicial baixa de quinapril (ver secção 4.2). Nestes doentes, é aconselhável aumentar a posologia com base na resposta terapêutica e vigiar cuidadosamente a função renal, apesar de os estudos iniciais não terem sugerido que quinapril contribui para a deterioração da função renal.

Como consequência da inibição do sistema de renina-angiotensina-aldosterona, podem ser antecipadas alterações da função renal nos indivíduos suscetíveis. Nos doentes com insuficiência cardíaca grave e cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com quinapril, pode estar associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e raramente a falência renal aguda e/ou morte.

Em estudos clínicos com doentes hipertensos com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal observaram-se aumentos dos níveis do azoto ureico e de creatinina sérica

após tratamento com inibidores da ECA. Estes aumentos foram quase sempre reversíveis após interrupção do tratamento com inibidores da ECA e/ou diuréticos. A função renal destes doentes deve ser vigiada durante as primeiras semanas de tratamento.

Alguns doentes com hipertensão ou insuficiência cardíaca sem doença vascular renal pré-existente aparentaram aumentos (> 1,25 vezes que o limite superior normal), geralmente menores e transitórios, nos níveis séricos de azoto ureico e creatinina, quando se administrou quinapril em combinação com um diurético e foram observados em, respetivamente, 4% e 3% dos doentes em monoterapia. É mais provável que isto aconteça nos doentes com insuficiência renal pré-existente. Pode ser necessário reduzir a posologia e/ou descontinuar o diurético e/ou quinapril.

A experiência em doentes com insuficiência renal grave é insuficiente (depuração da creatinina <10 ml/min). Por este motivo, não é recomendado o tratamento nestes doentes.

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.

Angioedema

Foram notificados casos de angioedema em doentes tratados com inibidores da ECA. Se ocorrer estridor laríngeo, ou angioedema da face, língua ou glote, o tratamento com quinapril deve ser descontinuado imediatamente; o doente deve ser tratado de acordo com os critérios clínicos e cuidadosamente observado até ao desaparecimento do edema. Quando o edema se limita à face e aos lábios, desaparece geralmente sem tratamento; os anti-histamínicos podem ajudar a aliviar os sintomas. O angioedema com envolvimento laríngeo pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote, ou laringe, capaz de causar obstrução das vias aéreas, deve ser rapidamente instituído tratamento de emergência, por ex.: dever ser pronta administrada uma solução de adrenalina subcutânea (epinefrina) a 1:1000 (0,3-0,5 ml).

Os doentes com uma história de angioedema não relacionada com tratamento com inibidores da ECA podem correr um risco acrescido de angioedema durante o tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).

A associação de quinapril com sacubitril + valsartan é contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (ver secção 4.3). Sacubitril + valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após ter tomado a última dose do tratamento com quinapril. Se o tratamento com sacubitril + valsartan for interrompido, o tratamento com quinapril não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril + valsartan (ver secções 4.3 e 4.5). O uso concomitante de outros inibidores da endopeptidase neutra (NEP) (por ex.: racecadotril) e inibidores da ECA também pode aumentar o risco de angioedema (ver secção 4.5). Por conseguinte, é necessária efetuar uma avaliação cuidadosa do benefício-risco antes de iniciar tratamentos com inibidores da NEP (por ex.: racecadotril) em doentes a tomar quinapril.

Os doentes a tomar concomitantemente um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (por ex.: temsirolimus) ou um inibidor da dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) (por ex.: vildagliptina) podem correr um risco acrescido de angioedema. Devem ser tomadas precauções ao iniciar um tratamento com um inibidor de mTOR ou com um inibidor da DPP-IV num doente que já esteja a tomar um inibidor da ECA.

Angioedema intestinal

Foram notificados casos de angioedema intestinal em doentes tratados com inibidores da ECA. Estes doentes apresentavam dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos não havia história prévia de angioedema facial e os níveis de estearase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado através de procedimentos tais como scan por Tomografia Computorizada (TC) abdominal ou ultrassonografia, ou durante uma cirurgia, e os sintomas cessaram depois de se suspender a terapêutica com inibidores da ECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de doentes tratados com inibidores da ECA que apresentem dor abdominal.

Diferenças étnicas

Foi notificada uma maior incidência de angioedema nos doentes de raça negra tratados com inibidores da ECA comparativamente aos doentes de outras raças. É também de salientar que, em estudos clínicos controlados, os inibidores da ECA têm efeitos menos acentuados na pressão arterial dos doentes de raça negra em comparação com doentes de outras raças.

Neutropenia/Agranulocitose

Nos doentes com hipertensão não complicada, os inibidores da ECA foram raramente associados a agranulocitose e a depressão da medula óssea mas, foram mais frequentemente associados nos doentes com insuficiência renal, particularmente em doentes que também sofrem de doença colagénio vascular.

Foram raramente notificados casos de agranulocitose durante o tratamento com quinapril. Recomenda-se a monitorização dos glóbulos brancos nos doentes com doença vascular do colagénio e/ou doença renal.

Dessensibilização

Durante o tratamento de dessensibilização com Hymenoptera venom, nos doentes tratados com inibidores da ECA ocorreram reações anafiláticas envolvendo risco de vida. Nos mesmos doentes, foi possível evitar essas reações quando se suspendeu temporariamente o tratamento com os inibidores da ECA, no entanto reapareceram após reexposição inadvertida.

Hemodiálise e aférese das lipoproteínas de baixa densidade

Os doentes hemodialisados que utilizam na hemodiálise membranas de poliacrilonitrilo (AN69) de alto fluxo, são mais suscetíveis a reações anafiláticas se estiverem a ser tratados com inibidores da ECA. Esta combinação deve assim ser evitada através da utilização de outros agentes anti-hipertensores ou de membranas de hemodiálise alternativas. Foram observadas reações anafiláticas similares em doentes que fazem aférese das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano. Este método não deve ser utilizado em doentes tratados com inibidores da ECA.

Afeção hepática

Acupril quando combinado com um diurético, deve ser administrado com precaução em doentes com deterioração da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no equilíbrio de líquidos e eletrólitos que podem originar coma hepático. A metabolização do quinapril a quinaprilato está normalmente dependente de esterasas hepáticas.

As concentrações de quinaprilato estão diminuídas nos doentes com cirrose alcoólica devido à deficiente desesterificação do quinapril.

Raramente os inibidores da ECA foram associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante (em alguns casos fatal). Doentes que durante o tratamento com inibidores da ECA tiveram icterícia ou aumento evidente das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com quinapril e receber acompanhamento médico adequado.

Tosse

Têm sido notificados casos de tosse com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente a tosse não é produtiva, é persistente e desaparece após descontinuação da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA, deve ser considerada no diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/anestesia

Em doentes submetidos a cirurgia major ou durante a anestesia com medicamentos que provoquem hipotensão, o quinapril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão e se se considerar que é devida a este mecanismo, pode ser corrigida por expansão do volume (ver secção 4.5).

Hipercaliemia

Os doentes com quinapril em monoterapia podem apresentar níveis séricos aumentados de potássio. Devido ao risco de potenciação do aumento dos níveis séricos de potássio,

recomenda-se que o tratamento em associação com diuréticos poupadores de potássio ou outros fármacos com efeito conhecido de aumento dos níveis séricos, seja iniciado com precaução e que os níveis séricos de potássio dos doentes sejam cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.5). Quando administrado concomitantemente, o quinapril pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos tiazídicos.

Hiponatremia e Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética (SIADH)

Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética (SIADH) e subsequente hiponatremia foi observada em alguns doentes tratados com outros inibidores da ECA. Recomenda-se que os níveis séricos de sódio sejam monitorizados regularmente em idosos e outros doentes com risco de hiponatremia.

Doentes diabéticos

Nos doentes diabéticos, os inibidores da ECA podem aumentar a sensibilidade à insulina e têm sido associados a hipoglicemia em doentes tratados com antidiabéticos orais ou insulina. O controlo da glicemia deve ser cuidadosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com inibidores da ECA (ver secção 4.5).

Gravidez

Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que seja considerada essencial a continuação do tratamento com inibidores da ECA, as doentes que planeiam engravidar devem alterar para outro anti-hipertensor que tenha um perfil de segurança para utilização na gravidez bem estabelecido. Quando é diagnosticada gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se necessário, iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3.e 4.6).

Este medicamento contém lactose.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tetraciclina e outros medicamentos que interagem com magnésio:

Devido à presença de carbonato de magnésio na formulação, o quinapril demonstrou reduzir em 28-37% a absorção de tetraciclinas, quando administrado concomitantemente, em voluntários saudáveis. Em caso de prescrição concomitante de quinapril e tetraciclinas, esta interação deve ser considerada.

Tratamento concomitante com diuréticos:

Nos doentes tratados com diuréticos, especialmente em casos de instituição recente de terapia diurética, pode ocorrer ocasionalmente uma redução excessiva da pressão arterial após o início do tratamento com quinapril. Os efeitos hipotensores após a primeira dose de quinapril podem ser minimizados através da suspensão do diurético alguns dias antes do início do tratamento. Se não for possível a suspensão do tratamento com o diurético, recomenda-se a redução da dose inicial de quinapril. Os doentes que

continuam o tratamento com diurético devem permanecer sob vigilância médica nas 2 horas seguintes à dose inicial de quinapril (ver secções 4.2 e 4.4).

Agentes promotores do potássio sérico:

O quinapril é um inibidor da ECA capaz de baixar os níveis da aldosterona, que por sua vez, pode resultar num aumento moderado do potássio sérico. O tratamento concomitante de quinapril com diuréticos poupadores de potássio, com suplementos de potássio, com substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos com efeito conhecido de aumento dos níveis séricos de potássio, deve ser efetuado com precaução e os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados (ver secção 4.4). Em doentes idosos ou com compromisso da função renal, a administração concomitante de um inibidor da ECA com sulfametoxazol + trimetoprim foi associada a hipercaliemia grave, a qual tem sido atribuída ao trimetoprim. Por este motivo, o quinapril e os medicamentos que contêm trimetoprim devem ser administrados concomitantemente com precaução e com uma monitorização adequada do potássio sérico.

Cirurgia/Anestesia:

Apesar de não existir informação disponível que indique a interação entre o quinapril e anestésicos que provoquem hipotensão, é recomendada precaução quando os doentes são submetidos a uma cirurgia major ou anestesia, uma vez que os inibidores da ECA bloqueiam a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. Este mecanismo poderá levar a hipotensão que pode ser corrigida por expansão do volume (ver secção 4.4).

Lítio:

Foram notificados aumentos nos níveis séricos de lítio e sintomas de toxicidade por lítio nos doentes tratados simultaneamente com lítio e inibidores da ECA devido ao efeito de perda de sódio induzido por estes agentes. A administração concomitante de quinapril e lítio deve ser efetuada com precaução e é recomendada uma monitorização frequente dos níveis séricos de lítio. Se for utilizado também um diurético, pode aumentar o risco de toxicidade pelo lítio.

Anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2:

Em doentes idosos, com depleção de volume (incluindo doentes em tratamento com diuréticos) ou com compromisso da função renal, a administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), com inibidores da ECA, incluindo o quinapril, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo uma possível falência renal aguda. Estes efeitos, geralmente, são reversíveis. A função renal de doentes em tratamento com quinapril e AINEs deve ser monitorizada periodicamente.

O efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA, incluindo o quinapril, pode ser atenuado pelos AINEs.

Outros medicamentos conhecidos por provocarem angioedema:

Os doentes a tomar concomitantemente um inibidor da mTOR (por ex.: temsirolímus) ou um inibidor da DPP-IV (por ex.: vildagliptina) podem correr um risco acrescido de angioedema. Devem ser tomadas precauções ao iniciar um tratamento com um inibidor da mTOR ou com um inibidor da DPP-IV num doente que já esteja a tomar um inibidor da ECA.

Inibidores da NEP

O uso concomitante de quinapril com sacubitril + valsartan é contraindicado, pois a inibição concomitante da endopeptidase neutra (NEP) e ECA pode aumentar o risco de angioedema. Sacubitril + valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após ter tomado a última dose do tratamento com quinapril. O tratamento com quinapril não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril + valsartan (ver secções 4.3 e 4.4). O uso concomitante de outros inibidores da NEP (por ex.: racecadotril) e quinapril também pode aumentar o risco de angioedema (ver secção 4.4).

Ouro:

Foram notificadas raramente reações nitritoides (os sintomas incluem afrontamento facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes em terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e tratamento concomitante com inibidores da ECA.

Alopurinol, citostáticos ou imunossuppressores, corticosteroides sistémicos ou procainamida:

A administração concomitante com inibidores da ECA pode conduzir a um aumento do risco de leucopenia (ver secção 4.4)

Álcool, barbitúricos e narcóticos:

Pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática.

Outros agentes anti-hipertensores:

Pode observar-se efeito aditivo ou de potenciação

Outros agentes:

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de atorvastatina com 80 mg de quinapril, resultaram numa alteração não significativa dos parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina no estado estacionário.

Antiácidos:

Os antiácidos podem diminuir a biodisponibilidade do quinapril.

Duplo Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

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, hipercaliemia 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).

Deve efetuar-se uma monitorização atenta da pressão sanguínea, da função renal e dos eletrólitos em doentes que tomam quinapril e outros agentes que afetam o SRAA.

Não administrar aliscireno concomitantemente com quinapril em doentes com diabetes ou em doentes com compromisso renal (Taxa de filtração glomerular $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Antidiabéticos (agentes hipoglicemiantes orais e insulina):

Nos doentes diabéticos os inibidores da ECA podem aumentar a sensibilidade à insulina e têm sido associados a hipoglicemia em doentes tratados com antidiabéticos orais e insulina. O controlo da glicemia deve ser cuidadosamente monitorizado, em especial durante o primeiro mês de tratamento com inibidores da ECA (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

A administração de inibidores da ECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de inibidores da ECA está contraindicada 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 inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com inibidores da ECA 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 o inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição ao inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligodrâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição ao inibidor da ECA 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 inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amamentação:

Dados farmacocinéticos limitados demonstraram concentrações muito reduzidas no leite materno (ver secção 5.2). Apesar destas concentrações poderem não ter relevância clínica a utilização de Acupril não está recomendada durante a amamentação de

crianças pré-termo e nas primeiras semanas após o nascimento, devido ao hipotético risco de efeitos cardiovasculares e renais e à insuficiente experiência clínica.

No caso de uma criança mais velha, a utilização de Acuretic pela mãe em aleitamento poderá ser considerada, se a terapêutica for necessária para a mãe e a criança for acompanhada de modo a detetar efeitos adversos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Especialmente no início da terapêutica com quinapril, a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas poderá estar diminuída.

4.8 Efeitos indesejáveis

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$),

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas que ocorreram com maior frequência durante os ensaios clínicos controlados consistiram em cefaleias (7,2%), tonturas (5,5%), tosse (3,9%), fadiga (3,5%), rinite (3,2%), náuseas e/ou vômitos (2,8%) e mialgia (2,2%).

Classe de Sistema de órgãos segundo a base de dados MedRA	Frequência	Efeitos indesejáveis
Infeções e infestações	Frequentes	Faringite, rinite
	Pouco frequentes	Bronquite, infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário, sinusite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido	Neutropenia, agranulocitose, anemia hemolítica, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercaliemia
	Desconhecido	Hiponatremia (ver secção 4.4) Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética (SIADH) e subsequente hiponatremia foi observada em alguns doentes

		tratados com outros inibidores da ECA. (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
	Pouco frequentes	Nervosismo, depressão, confusão
Doenças do Sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleias, parestesia
	Pouco frequentes	Sonolência, acidente isquémico transitório
	Raros	Alteração do equilíbrio, síncope
	Desconhecidos	Acidente vascular cerebral
Afeções oculares	Pouco frequentes	Ambliopia
	Muito raros	Visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufenos, vertigem
Cardiopatias	Pouco frequentes	Palpitações, angina de peito, taquicardia, enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
	Pouco frequentes	Vasodilatação
	Desconhecido	Hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse, dispneia
	Pouco frequentes	garganta seca
	Raros	Pneumonia eosinófila
	Desconhecido	Broncospasmo Em casos individuais, obstrução das vias aéreas superiores devido a angioedema (que pode ser fatal)
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas, vómitos
	Pouco frequentes	Flatulência, boca seca
	Raros	Disgeusia, obstipação, glossite
	Muito raros	Íleo, angioedema intestinal
	Desconhecido	Pancreatite*
Afeções hepatobiliares	Desconhecido	Hepatite, icterícia colestática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Prurido, erupção cutânea, angioedema, hiperidrose
	Raros	Urticária, eritema multiforme, pênfigo.
	Muito Raros	Dermatite psoriática

	Desconhecido	Síndrome de Stevens Johnson, dermatite exfoliativa, alopecia, necrólise epidérmica tóxica, fotossensibilidade. Alterações da pele podem estar associadas a febre, dores nos músculos ou articulações (mialgia, artralgia, artrite), inflamação vascular (vasculite), inflamação dos tecidos serosos e algumas alterações nos valores laboratoriais (eosinofilia, leucocitose e/ou título de ANA elevado, VS aumentada)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores nas costas, mialgia
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Disfunção renal, proteinúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Astenia, dor torácica, fadiga
	Pouco frequentes	Febre, edema generalizado, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da creatinina sérica, aumento do azoto ureico**.
	Desconhecido	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito diminuição do hematócrito e da contagem de leucócitos, aumento dos níveis de enzimas do fígado e da bilirrubina sérica. Foram notificados casos de anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita em G-6-PD.

* Foram notificados casos de pancreatite em doentes tratados com inibidores da ECA. Em alguns casos foi fatal.

** Estes aumentos são mais propensos em doentes a receber tratamento concomitante com diurético do que nos doentes em monoterapia com quinapril. Muitas vezes, estes aumentos revertem com a continuação do tratamento.

Foram notificados casos de vasculite e ginecomastia com outros inibidores da ECA e não se pode excluir a possibilidade destes efeitos indesejáveis serem específicos de grupo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A DL 50 de quinapril no ratinho e no rato situa-se entre os 1440 mg/kg e 4280 mg/kg.

Não existe informação disponível sobre o tratamento da sobredosagem com quinapril. As manifestações clínicas mais prováveis são sintomas atribuíveis a hipotensão grave, que é habitualmente tratada por perfusão intravenosa de soro fisiológico normal. O tratamento é sintomático e de suporte, segundo a prática médica instituída.

A hemodiálise e a diálise peritoneal têm poucos efeitos sobre a eliminação do quinapril e do quinaprilato.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; código ATC: C09AA06

A administração de 10 mg a 40 mg de quinapril nos doentes com hipertensão ligeira a moderada resulta na redução da pressão sanguínea em posição sentada e em pé, com efeitos mínimos sobre a frequência cardíaca. A atividade anti-hipertensiva tem início dentro de 1 hora, e os efeitos máximos são habitualmente atingidos 2 a 4 horas após a administração da dose. Alguns doentes podem necessitar de 2 semanas de tratamento para serem atingidos os efeitos máximos de redução da pressão sanguínea. Com as doses recomendadas, os efeitos anti-hipertensivos mantêm-se na maioria dos doentes ao

longo do intervalo posológico de 24 horas e persistem durante o tratamento a longo prazo.

Estudos hemodinâmicos realizados em doentes hipertensos indicaram que a redução da pressão sanguínea induzida pelo quinapril é acompanhada pela diminuição da resistência periférica total e da resistência vascular renal, com pouca ou nenhuma alteração na frequência cardíaca, índice cardíaco, fluxo sanguíneo renal, TFG ou fração de filtração.

O tratamento concomitante com diuréticos tiazídicos e/ou a adjução de bloqueadores beta potenciam os efeitos anti-hipertensivos de quinapril, produzindo um efeito de redução na pressão sanguínea superior ao observado com qualquer um destes agentes em administração isolada.

Os efeitos terapêuticos são aparentemente similares nos doentes idosos (65 anos de idade) e nos adultos jovens com a mesma posologia diária, sem aumento de efeitos indesejáveis nos idosos.

A administração de quinapril nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva reduz a resistência vascular periférica, a pressão arterial média, a pressão sanguínea diastólica e sistólica e a pressão capilar de encravamento pulmonar, e aumenta o débito cardíaco.

Em 149 doentes sujeitos a cirurgia eletiva de bypass coronário, o tratamento com quinapril 40 mg reduziu a incidência de efeitos isquêmicos pós-cirúrgicos comparativamente ao placebo, verificados durante um ano de seguimento.

Em doentes com doença cardíaca coronária (DCC) documentada mas sem hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva, o quinapril melhora a função endotelial anômala medida nas artérias coronárias e braquiais.

Em doentes com disfunção endotelial coronária, cardiopatia isquêmica e função ventricular preservada (fração de injeção > 40%), a administração de quinapril 40 mg/dia durante 6 meses melhora significativamente a resposta à perfusão intracoronária de acetilcolina. Este efeito é independente do controlo da pressão arterial ou das variações no perfil lipídico.

Um ensaio clínico aleatorizado, com 112 crianças e adolescentes com hipertensão ou pressão arterial normal a elevada, com doses de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg de quinapril durante 8 semanas (2 semanas em dupla ocultação e 6 semanas de extensão), não alcançou o parâmetro de avaliação principal de redução da pressão arterial diastólica após duas semanas. Para a pressão arterial sistólica (parâmetro secundário de avaliação da eficácia), na semana 2, houve uma dose-resposta linear e estatisticamente significativa entre os tratamentos, com diferenças significativas entre o grupo com quinapril 20 mg, uma vez por dia, e o grupo placebo.

Não foram estudados os efeitos a longo prazo do quinapril no crescimento, puberdade e desenvolvimento no geral,

Quinapril promove a função endotelial através de mecanismos que conduzem a uma maior disponibilidade de óxido nítrico. Considera-se que a disfunção endotelial é um importante mecanismo fisiopatológico subjacente à DCC. A importância clínica da melhoria da função endotelial ainda não foi estabelecida.

Mecanismo de ação:

Quinapril é rapidamente desesterificado em quinaprilato (diácido de quinapril, o metabolito principal) que, em estudos realizados no homem e em animais, é um potente inibidor da ECA. A enzima de conversão da angiotensina é uma peptidil dipeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I na vasoconstritora angiotensina II que, por sua vez, está envolvida no controlo e na função vasculares através de vários mecanismos, incluindo a estimulação da secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal. No homem e em animais, o modo de ação do quinapril consiste em inibir a atividade da ECA circulante e da ECA tecidual, diminuindo assim a atividade vasopressora e a secreção de aldosterona. A supressão do feedback negativo da angiotensina II sobre a secreção de renina potencia a atividade da renina plasmática.

Apesar de, presumivelmente, o principal mecanismo do efeito anti-hipertensivo residir no sistema renina-angiotensina-aldosterona, quinapril tem ações anti-hipertensivas mesmo em doentes hipertensos com níveis baixos de renina. A monoterapia com quinapril foi eficazmente anti-hipertensiva em todas as raças estudadas, apesar de ter sido menos eficaz nos indivíduos de raça negra (habitualmente, um grupo com predomínio de níveis baixos de renina) comparativamente a outras raças. A enzima de conversão da angiotensina é idêntica à cininase II, uma enzima que degrada a bradicinina, um péptido vasodilatador potente; ainda não se sabe se o efeito terapêutico do quinapril é afetado por níveis aumentados de bradicinina.

Nos estudos realizados em animais, demonstrou-se que o efeito anti-hipertensivo do quinapril é mais prolongado que o seu efeito inibidor sobre a ECA circulante, mas que a inibição da ECA tecidual está mais estreitamente correlacionada com a duração do seu efeito anti-hipertensivo.

Os inibidores da ECA, incluindo o quinapril, podem potenciar a sensibilidade à insulina.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de

órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas de quinapril são atingidas dentro de uma hora. Com base na recuperação do quinapril e dos seus metabolitos da urina, o grau de absorção é cerca de 60%. Trinta e oito por cento da dose oral de quinapril está sistemicamente presente como quinaprilato. A semivida plasmática aparente de quinapril é de cerca de 1 hora. As concentrações plasmáticas máximas de quinaprilato são observadas cerca de 2 horas depois da administração da dose oral de quinapril. O quinaprilato é principalmente eliminado por excreção renal, e a sua semivida de acumulação é de cerca de 3 horas. Aproximadamente 97% do quinapril ou do quinaprilato em circulação no plasma está ligado às proteínas.

Nos doentes com insuficiência renal, a semivida de eliminação aparente de quinaprilato aumenta à medida que a depuração de creatinina diminui. Estudos de farmacocinética em doentes com doença renal terminal, em hemodiálise crónica ou em diálise peritoneal ambulatoria contínua, indicam que a diálise tem efeitos reduzidos na eliminação de quinapril ou de quinaprilato. Existe uma correlação linear entre a depuração plasmática de quinaprilato e a depuração de creatinina. A eliminação de quinaprilato também se encontra reduzida nos doentes idosos (65 anos) e correlaciona-se com o seu nível de função renal (ver Secção 4.2).

Estudos realizados no rato indicam que nem quinapril nem os seus metabolitos atravessam a barreira hemato-encefálica.

Aleitamento

Após a administração de uma dose oral única de 20 mg de quinapril a seis mulheres a amamentar, o valor do rácio de concentrações de quinapril no leite e no plasma (L/P) foi de 0,12. Não foi detetado quinapril no leite 4 horas após a administração da dose. Os níveis de quinaprilato no leite foram indetectáveis (<5 mg/L) durante todas as determinações. É estimado que a criança em aleitamento receba cerca de 1,6% da dose materna de quinapril ajustada ao peso.

Farmacocinética nos idosos: Os doentes idosos apresentaram aumentos na AUC e nos níveis máximos de quinaprilato, comparativamente aos valores registados nos doentes mais jovens; este facto parece estar relacionado com a diminuição da função renal e não com a idade. Em estudos controlados e não controlados, nos quais 21% dos doentes tinham 65 anos de idade, não se observaram diferenças globais na eficácia ou segurança entre os doentes mais idosos e os mais jovens. Contudo, não é de excluir uma maior sensibilidade de alguns idosos.

Foi estudada a farmacocinética do quinapril, num estudo de dose única (0,2 mg/kg), em crianças entre os 2,5 meses e os 6,8 anos de idade e num estudo de doses múltiplas (0,016-0,468 mg/kg), em 38 crianças entre os 5 e os 16 anos de idade, pesando, em média, entre 66- 98 kg.

Como nos adultos, o quinapril foi rapidamente convertido a quinaprilato. As concentrações de quinaprilato atingiram o pico máximo, geralmente, entre 1 a 2 horas após administração da dose e apresentaram um tempo de semivida de 2,3 horas. Em bebés e crianças a exposição após uma dose única de 0,2 mg/kg é comparável à observada em adultos após uma dose única de 10 mg. Num estudo de doses múltiplas em crianças em idade escolar e adolescentes, observou-se que os valores da AUC e C_{máx} de quinaprilato aumentam linearmente com o aumento da dose com base em mg/kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese, mutagénese, diminuição de fertilidade: O cloridrato de quinapril não foi carcinogénico no ratinho ou no rato a doses até 75 ou 100 mg/kg/dia (50 a 60 vezes, respetivamente, a dose máxima diária no homem) durante 104 semanas. Nem o quinapril nem o quinaprilato foram mutagénicos no teste bacteriano de Ames, com ou sem ativação metabólica. Quinapril também foi negativo nos seguintes estudos de toxicologia genética: mutações pontuais in vitro em células de mamíferos, troca de cromátídeos-irmãos em culturas de células de mamíferos, teste de micronúcleos no ratinho, aberrações cromossómicas em culturas in vitro de células pulmonares V 79, estudo citogenético in vivo com medula óssea de rato. Não se registaram efeitos adversos na fertilidade ou reprodução no rato com níveis posológicos até 100 mg/kg/dia (60 vezes a dose máxima diária no homem).

Não se observaram efeitos fetotóxicos nem teratogénicos nos ratos a doses tão altas como 300 mg/kg/dia (180 vezes a dose diária máxima no homem), apesar de se ter registado toxicidade materna a 150 mg/kg/dia. Quinapril não foi teratogénico no coelho;

contudo, tal como se observou com outros inibidores da ECA, registou-se toxicidade materna e toxicidade embrionária em alguns coelhos a doses tão baixas como 0,5 mg/kg/dia e 1 mg/kg/dia, respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- Carbonato de magnésio
- Lactose mono-hidratada
- Gelatina
- Crospovidona
- Estearato de magnésio

Revestimento:

Opadry Brown Y-5-9020G:
hidroxipropilmetilcelulose,
hidroxipropilcelulose,
dióxido de titânio (E171),
macrogol 400,
óxido de ferro vermelho e
cera de candelila.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

Acupril 5 mg é apresentado em embalagens de 10, 20, 30 e 60 comprimidos revestidos por película

Acupril 20 mg é apresentado em embalagens de 14, 30 e 56 comprimidos revestidos por película

Acupril 40 mg é apresentado em embalagens de 28 e 56 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

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

Acupril 5 mg comprimidos revestidos por película

N.º registo: 4590881 - 10 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

N.º registo: 2191484 - 20 comprimidos revestidos por película, 5mg, blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

N.º registo: 4590980 - 30 comprimidos revestidos por película, 5 mg, blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

N.º registo: 2191583 - 60 comprimidos revestidos por película, 5mg blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

Acupril 20 mg comprimidos revestidos por película

N.º registo: 2195584 - 14 comprimidos revestidos por película, 20mg, blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

N.º registo: 4591087 - 30 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

N.º registo: 2195683 - 56 comprimidos revestidos por película, 20mg, blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

Acupril 40 mg comprimidos revestidos por película

N.º registo: 2504785 - 28 comprimidos revestidos por película, 40mg, blisters de PVC/PVDC/alumínio/poliamida.

N.º registo: 5829684 - 56 comprimidos revestidos por película, 40mg, blisters de PVC/PVDC//alumínio/poliamida.

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

Data da primeira autorização: 20 de agosto de 1993

Data da última renovação: 30 de junho de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

15 de setembro de 2017