

Reg. ISP Nº F-1774/19

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATRILIX SR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA , 1,5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Natrilix SR comprimido recubierto de liberación prolongada

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto de liberación prolongada con película contiene 1,5 mg de indapamida.

Excipiente con efecto conocido: 124,5 mg de lactosa monohidratada

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto de liberación prolongada.

Comprimido redondo, de color blanco, recubierto con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Natrilix SR está indicado en hipertensión arterial esencial en adultos

4.2 Posología y modo de administración

Posología

Un comprimido cada 24 horas, preferentemente por la mañana,

que debe ingerirse ser tragado entero sin masticar con un poco de agua .

A dosis más altas no se observa un aumento de la acción antihipertensiva de la indapamida, pero sí de su efecto diurético.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4):

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado. Las tiazidas y los diuréticos relacionados son completamente eficaces sólo cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4):

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el tratamiento está contraindicado.

Ancianos (ver sección 4.4):

En los ancianos, la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, peso y sexo. Los pacientes ancianos pueden tratarse con Natrilix SR cuando la función renal es normal o está sólo mínimamente alterada.

Población pediátrica

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de Natrilix SR en niños y adolescentes: No hay datos disponibles

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras sulfamidas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave.
- Encefalopatía hepática o alteración grave de la función hepática.
- Hipopotasemia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

En caso de afección hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico, los diuréticos del tipo de los tiazídicos pueden inducir una encefalopatía hepática que puede conducir al coma hepático. En este caso, la administración del diurético deberá interrumpirse inmediatamente.

Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones de fotosensibilidad con tiazidas y los diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento aparece una reacción de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol y a los rayos UVA artificiales.

Advertencias sobre excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactasa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento

Precauciones especiales de empleo

Equilibrio hidroelectrolítico:

Natremia

La natremia debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares. La disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomática, por lo que es indispensable efectuar un control regular. Este debe ser aún más frecuente en las personas de edad avanzada y en los pacientes con cirrosis (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar una alcalosis metabólica compensadora secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son de carácter leve

Potasemia

La depleción potásica con hipopotasemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos. La hipopotasemia puede causar trastornos musculares. Se han comunicado casos de rhabdomiolisis, en su mayoría en el contexto de una hipopotasemia grave. El riesgo de aparición de una hipopotasemia (< 3,4 mmol/l) debe prevenirse en ciertas poblaciones de riesgo como las personas de edad avanzada, desnutridos y/o polimedicadas, cirróticos con edemas y ascitis, y en los pacientes con coronariopatías e insuficiencia

cardiaca. En este último caso, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los digitálicos y el riesgo de arritmias.

Asimismo presentan una situación de riesgo las personas con alargamiento del intervalo QT, independientemente que el mismo sea de origen congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, al igual que la bradicardia, actúa como un factor que favorece la aparición de arritmias graves, especialmente la taquicardia helicoidal (torsades de pointes), potencialmente fatales

En todos los casos descritos anteriormente es preciso controlar con mayor frecuencia la potasemia.

El primer control del potasio plasmático debe efectuarse durante la primera semana después del inicio del tratamiento.

La detección de una hipopotasemia obliga a su corrección. La hipopotasemia junto con concentraciones bajas de magnesio sérico puede ser refractaria al tratamiento si no se corrige el magnesio sérico.

Magnesio plasmático

Se ha observado que los diuréticos tiazídicos y similares, incluyendo la indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

Calcio plasmático

Los diuréticos tiazídicos y similares pueden disminuir la eliminación urinaria del calcio y provocar un aumento leve y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia real puede estar relacionada con la existencia de un hiperparatiroidismo previo no diagnosticado.

Antes de evaluar la función paratiroidea es preciso interrumpir el tratamiento.

Glucemia:

En los diabéticos es importante controlar la glucemia en especialmente en la presencia de hipopotasemia.

Ácido úrico:

Este fármaco puede aumentar la tendencia a las crisis de gota en los pacientes hiperuricémicos.

Función renal y diuréticos:

Los diuréticos tiazídicos y similares sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está poco alterada (creatinina plasmática inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir 220 $\mu\text{mol/l}$ en el adulto). En las personas de edad avanzada el valor de la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, genera una disminución de la filtración glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en las personas con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

Uso en Deportistas:

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

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfamidas o derivados de las sulfamidas pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas consisten en el inicio brusco de agudeza visual disminuida o de dolor ocular, y suelen aparecer horas o semanas después de comenzar el tratamiento. Si no se trata, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede provocar la pérdida de visión permanente. El tratamiento inicial consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular puede ser necesario el recurso inmediato a tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo del glaucoma agudo de ángulo cerrado están los antecedentes de alergia a las sulfamidas o a la penicilina.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

Litio

Aumento de la concentración sanguínea de litio con signos de sobredosis, como en el caso de un régimen sin sodio (disminución de la excreción urinaria del litio). Sin embargo, si es necesario el uso de diuréticos, deberá procederse a una vigilancia estricta de la litemia y a la adaptación de la posología.

Asociaciones que necesitan precauciones de empleo

Medicamentos que ocasionan torsión de las puntas, como por ejemplo:

- Antiarrítmicos del grupo Ia (p. ej., quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos del grupo III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretilio)
- Algunos antipsicóticos:
 - Fenotiazinas, (p. ej., clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
 - Benzamidas (p. ej., amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),
 - Butirofenones (p. ej., droperidol, haloperidol),

- Otros antipsicóticos (p. ej., pimozida),
- Otras sustancias (p. ej., bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina).

Riesgo aumentado de arritmias ventriculares, especialmente "torsades de pointes" (la hipopotasemia es un factor de riesgo).

Prevención de hipopotasemia y si es necesario corrección antes de introducir asociación. Vigilancia clínica de electrolitos plasmáticos y del ECG.

Utilice sustancias que no presentan ninguno riesgo de torsión de las puntas ante la presentación de una hipocaliemia.

A.I.N.E. (sistémicos), incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, los salicilatos a dosis elevadas de ácido acetilsalicílico (≥3g/día) :

Posible reducción del efecto antihipertensor de la indapamida.

Riesgo de insuficiencia renal aguda en el pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular). Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA.):

Riesgo de hipotensión arterial brusca y/o de insuficiencia renal aguda al comienzo del tratamiento mediante un inhibidor de la enzima de conversión en caso de que exista una depleción previa de sodio (especialmente en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión I, cuando un tratamiento diurético previo pudiera haber generado una depleción de sodio , es preciso:

- Interrumpir la administración del diurético 3 días antes del inicio del tratamiento con el IECA. y comenzar a administrar un diurético ahorrador de potasio si fuera necesario;
- o bien administrar dosis iniciales bajas del IECA, aumentando progresivamente la dosis.

En la insuficiencia cardiaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja del IECA., eventualmente después de disminuir la dosis del diurético ahorrador de potasio asociado.

En todos los casos, controlar la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas del tratamiento con el IECA

Otros fármacos que causan hipopotasemia: anfotericina B (IV), gluco y mineralocorticoides (sistémicos), tetracosactida, laxantes estimulantes:

Riesgo importante de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control de la potasemia y si fuera necesario corregirla. Tener este hecho especialmente presente en el caso de administración de un tratamiento digitalico... Utilizar laxantes no estimulantes.

Baclofeno

Aumento del efecto antihipertensor.

Hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

Digitálicos

La hipopotasemia y/o hipomagnesemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Control de la potasemia, magnesemia y ECG y en caso necesario adaptar el tratamiento.

Asociaciones que requieren especial cuidado:

Alopurinol:

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

Mientras que las asociaciones racionales son útiles en algunos paciente, puede producirse hipopotasemia o hiperpotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Debe controlarse la potasemia y el ECG y si fuera necesario adaptar el tratamiento

Metformina

Mayor riesgo de acidosis láctica debida a la metformina debido a una eventual insuficiencia renal funcional vinculada a los diuréticos y, más especialmente, a los diuréticos del asa.

No utilizar la metformina cuando la creatinemia supera los 15 mg/l (135 µ/litro) en el hombre y 12 mg/litro (110 µ /litro) en la mujer.

Productos de contraste yodados

En caso de deshidratación provocada por los diuréticos, existe un riesgo mayor de insuficiencia renal aguda, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas de productos de contraste yodados.

Rehidratar al paciente antes de administrar el producto yodado.

Antidepresivos tipo imipramínicos neurolépticos

Efecto antihipertensor y mayor riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Sales de calcio

Riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria del calcio.

Ciclosporina, Tacrolimus

Riesgo de aumento de la creatinina plasmática, sin modificación de las tasas circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de sodio y agua.

Corticosteroides, tetracósactido (sistémico)

Disminución del efecto antihipertensor (retención de sodio y agua ocasionada por los corticoides)

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos o existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazos) del uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición

prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento.

Los estudios con animales no indican directa ni indirectamente efectos perjudiciales con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3)

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo

Lactancia

No existe suficiente información sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No puede excluirse el riesgo en neonatos.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

La indapamida no está recomendada durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras (ver sección 5.3). No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Indapamida no afecta el estado de alerta, pero en algunos casos puede producir diferentes reacciones relacionadas con la disminución de la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento o cuando se administra junto con otro agente antihipertensor.

Como consecuencia la capacidad para conducir vehículos o para utilizar maquinaria puede estar alterada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas con indapamida durante el tratamiento clasificadas según la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
--	----------------------------	-------------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis	Muy rara
	Anemia aplásica	Muy rara
	Anemia hemolítica	Muy rara
	Leucopenia	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia	Muy rara
	Hipopotasemia (ver sección 4.4)	Frecuente
	Hiponatremia (ver sección 4.4)	Poco frecuente
	Hipocloremia	Rara
	Hipomagnesemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo	Rara
	Fatiga	Rara
	Cefalea	Rara
	Parestesia	Rara
	Síncope	No conocida
Trastornos oculares	Miopía	No conocida
	Visión borrosa	No conocida
	Alteración visual	No conocida
	Glaucoma de ángulo cerrado agudo	No conocida
	Derrame coroideo	No conocida
Trastornos cardiacos	Arritmia	Muy rara
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy rara
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Poco frecuente
	Náuseas	Rara
	Estreñimiento	Rara

	Sequedad de boca	Rara
	Pancreatitis	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	Muy rara
	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).	No conocida
	Hepatitis	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de hipersensibilidad	Frecuente
	Erupciones maculopapulares	Frecuente
	Púrpura	Poco frecuente
	Angioedema	Muy rara
	Urticaria	Muy rara
	Necrolisis epidérmica tóxica	Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara
	Posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo ya establecido	No conocida
	Reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	Muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	No conocida
	Debilidad muscular	No conocida
	Mialgia	No conocida
	Rabdomiolisis	No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5)	No conocida
	Glucemia aumentada (ver sección 4.4)	No conocida

	Uricemia aumentada (ver sección 4.4)	No conocida
	Niveles elevados de enzimas hepáticas	No conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III que comparaban indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis del potasio plasmático mostró un efecto dependiente de la dosis de la indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: se observó un potasio plasmático < 3,4 mmol/l en el 10 % de pacientes y < 3,2 mmol/l en el 4 % de pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, la caída media en el potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.
- Indapamida 2,5 mg: se observó un potasio plasmático < 3,4 mmol/l en el 25 % de pacientes y < 3,2 mmol/l en el 10 % de pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, la caída media en el potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La indapamida no ha mostrado toxicidad hasta una dosis de 40 mg, es decir 27 veces la dosis terapéutica.

Los signos de intoxicación aguda se manifiestan sobre todo como alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia). A nivel clínico, es posible la aparición de náuseas, vómitos, hipotensión arterial, calambres, vértigos, somnolencia, confusión, poliuria u oliguria que puede originar una anuria (por hipovolemia).

Manejo

Las primeras medidas a instaurar consisten en eliminar rápidamente el o los productos ingeridos mediante un lavado gástrico y/o administración de carbón activo, restaurando posteriormente el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado hasta su normalización.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sulfonamidas, monofármacos Código ATC: CO3 BA 11

Mecanismo de acción

La indapamida es un derivado sulfamídico con un anillo indol, relacionada farmacológicamente con los diuréticos tiazídicos, que actúa inhibiendo la reabsorción

del sodio a nivel del segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y de cloruros, y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, aumentando de este modo la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos

Los resultados obtenidos en los estudios de fases II y III han mostrado que este fármaco ejerce en monoterapia, un efecto antihipertensor que se mantiene durante 24 horas. Este efecto se obtiene a dosis en las que los efectos diuréticos son de grado medio.

La actividad antihipertensiva de la indapamida se haya relacionada con una mejoría de la distensión arterial y disminución de la resistencia periférica total y arteriolar

La indapamida disminuye la hipertrofia ventricular izquierda. OJO

A partir de una cierta dosis el efecto terapéutico de las tiazidas y de los diuréticos relacionados alcanza una meseta, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. No debe aumentarse la dosis si el tratamiento es ineficaz

Por otra parte, se ha demostrado que en el paciente hipertenso la indapamida a corto, medio y largo plazo::

- no interfiere con el metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL ;
- no interfiere con el metabolismo glucídico, incluso en el hipertenso diabético.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La indapamida 1,5 mg se presenta bajo una forma galénica de liberación prolongada gracias a un sistema de matrices en el que el principio activo se dispersa dentro de un soporte que permite una liberación prolongada de la indapamida.

Absorción

La fracción de indapamida liberada es rápida y totalmente absorbida en el tracto digestivo. La ingestión de alimentos aumenta levemente la velocidad de absorción, pero no influye en la cantidad de producto absorbido.

La concentración máxima después de una administración única se alcanza aproximadamente 12 horas después de la ingestión del fármaco. La repetición de las administraciones permite limitar las variaciones de las concentraciones sanguíneas entre dos tomas.

Existe variabilidad intraindividual.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 79 % .

La vida media de eliminación se sitúa entre 14 y 24 horas (media de 18 horas).

El estado de equilibrio se alcanza después de 7 días.

La administracion repetida no provoca acumulación del fármaco.

Metabolismo

La eliminación es básicamente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%), como metabolitos inactivos.

Altos riesgos individuales

Los parámetros farmacocinéticos se modifican en los pacientes con insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

La administración oral de las dosis más altas a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéutica) mostró una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. En los estudios de toxicidad aguda realizados con indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal los síntomas principales se relacionaron con la acción farmacológica del fármaco, es decir bradipnea y vasodilatación periférica.

Los estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad ni teratogeneidad. No se afectó la fertilidad en ratas macho ni hembra..

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo : sílice coloidal anhidra, hipromelosa, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, povidona.

Película de recubrimiento : glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, estearato de magnesio, dióxido de titanio.

6.2 Incompatibilidades

No se aplica.

6.34 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de los 30°C.

Bibliografía:

Información científica de Les Laboratoires Servier, Francia