

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Verapamil Arena 80 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține clorhidrat de verapamil 80 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 120 mg, p-Hidroxibenzoat de metil (E 218), p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase tari nr. 4, cu corp verde opac și cap de culoare albastră opac, conțin pulbere granulată, de culoare albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul bolii coronariene, incluzând:

- angină pectorală cronică stabilă (angină de efort),
- angină pectorală instabilă:
- angina agravată, angina de repaus, angină vasospastică (angina Prinzmetal),
- angină precoce post-infarct la pacienții fără insuficiență cardiacă, în cazul în care beta-blocantele adrenergice sunt contraindicate.

Prevenirea tulburărilor de ritm cardiac cu ritm ventricular rapid, care nu sunt controlate cu glicozide tonicardiacă sau beta-blocante (de exemplu tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială și/sau flutter atrial cu conducere atrioventriculară rapidă, exceptând sindromul Wolff-Parkinson-White).

Tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare sau moderate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza de clorhidrat de verapamil trebuie ajustată individual în funcție de severitatea afecțiunii.

Experiența clinică de lungă durată demonstrează că doza medie pentru toate indicațiile este cuprinsă în intervalul de doze de 240 mg - 360 mg.

Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 480 mg în cazul tratamentului de lungă durată; în cazul tratamentului de scurtă durată se poate administra o doză mai mare.

Tratamentul cu verapamil nu trebuie întrerupt brusc. Se recomandă scăderea treptată a dozei.

Forma farmaceutică cu concentrația de 40 mg clorhidrat de verapamil este recomandată pacienților care necesită administrarea de doze mici (de exemplu pacienții cu afecțiuni hepatice și pacienții vârstnici).

Pentru pacienții care necesită doze mai mari (de la 360 până la 480 mg clorhidrat de verapamil pe zi), trebuie administrate alte formulări cu concentrații adecvate ale substanței active.

Adulți și adolescenți cu greutate corporală peste 50 kg

Boală coronariană, tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilație atrială și flutter atrial
Doza recomandată este de 120-480 mg clorhidrat de verapamil, administrată în 3-4 prize.

Hipertensiune arterială

Doza recomandată este de 120-480 mg clorhidrat de verapamil, administrată în 3 prize.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6-14 ani (numai pentru tulburări ale ritmului cardiac)

Doza recomandată este de 80 mg - 360 mg clorhidrat de verapamil, administrată în 2-4 prize.

Insuficiență hepatică

În funcție de severitatea afectării hepatice, metabolizarea clorhidratului de verapamil este întârziată, ceea ce determină intensificarea efectelor acestuia. De aceea, la acest grup de pacienți doza trebuie ajustată și tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficace.

Mod de administrare

Capsulele vor fi înghițite întregi, cu lichid, preferabil în timpul mesei sau imediat după masă.

4.3 Contraindicații

Clorhidratul de verapamil este contraindicat în:

- hipersensibilitate la verapamil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- șoc cardiogen;
- infarct miocardic acut cu complicații;
- bloc AV de grad II și III, cu excepția pacienților cu pacemaker funcțional;
- boala nodului sinusal, cu excepția pacienților cu pacemaker funcțional;
- insuficiență cardiacă congestivă;
- bradicardie cu frecvență < 50 bătăi pe minut;
- hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică < 90 mmHg);
- fibrilație atrială/flutter atrial, asociate cu sindrom Wolff-Parkinson-White.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă administrarea cu prudență și monitorizare atentă în următoarele cazuri:

- bloc AV de gradul I;
- hipotensiune arterială;
- bradicardie;
- insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2);
- tulburări ale transmiterii neuro-musculare (miastenie gravă, sindrom Lambert-Eaton, distrofie musculară Duchenne avansată).

Conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conține p-Hidroxibenzoat de metil (E 218), p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216). Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile metabolice efectuate *in vitro*, au demonstrat că verapamilul este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromilor CYP3A4 P450, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C18. S-a demonstrat că verapamilul este un inhibitor al enzimelor CYP3A4.

Au fost raportate interacțiuni clinice semnificative cu inhibitorii ai CYP3A4 determinând creșterea concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de verapamil, în timp inductori ai CYP3A4 au determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de verapamil, de aceea, pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește interacțiunile medicamentoase.

Următorul tabel prezintă o listă de interacțiuni medicamentoase posibile pe baza proprietăților farmacocinetice:

Interacțiuni potențiale asociate administrării verapamilului

Medicamente administrate în asociere	Efecte posibile ale altor medicamente asupra verapamilului și efecte ale verapamilului asupra altor medicamente	Comentarii
Alfa blocante		
Prazosin	Crește C_{max} al prazosinului (cu aproximativ 40%) fără efect asupra timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare	Efect hipotensiv suplimentar
Terazosin	Crește ASC (cu aproximativ 24%) și C_{max} (cu aproximativ 25%)	
Acid acetilsalicilic		Tendință crescută la sângerare.
Alcool etilic	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale alcoolului etilic	
Antiaritmice		
Flecainidă	Efect minim asupra clearance-ului plasmatic al flecainidei (cu aproximativ 10%); clearance-ul plasmatic al verapamilului nu este influențat	Hipotensiune arterială La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă poate să apară edem pulmonar
Chinidină	Scade clearance-ul chinidinei (cu aproximativ 35%).	
Antihistaminice		
Teofilină	Scade clearance-ul teofilinei (aproximativ 20%)	La fumători clearance-ul a fost redus într-o proporție mai mică
Anticonvulsivante		
Carbamazepină	Crește ASC al carbamazepinei (cu aproximativ 46%) în cazul pacienților cu convulsii care nu	Cresc concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei; aceasta poate să determine apariția reacțiilor adverse

	răspund complet la tratament. Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei crescute.	ale carbamazepinei, cum sunt: diplopie, cefalee, ataxie și amețeli
Antidepresive		
Imipramină	Crește ASC al imipraminei (cu aproximativ 15%)	Niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ, desipramina
Antidiabetice orale		
Gliburidă	Crește ASC (cu aproximativ 26%) și C_{max} (cu aproximativ 28%)	
Antibiotice		
Eritromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	
Rifampicină	Scade ASC (cu aproximativ 97%), C_{max} (cu aproximativ 94%) și biodisponibilitatea orală (cu aproximativ 92%) a verapamilului	Efectul hipotensiv poate fi redus
Telitromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	
Antihipertensive, diuretice, vasodilatatoare		
	Potențarea efectului hipotensiv	
Antineoplazice		
Doxorubicina	După administrarea orală de verapamil crește ASC (cu aproximativ 89%) și C_{max} (cu aproximativ 61%) al doxorubicinei	La pacienții cu carcinom pulmonar cu celule mici
Antiretrovirale		
Ritonavir	Datorită potențialului inhibitor al metabolizării al unora dintre medicamentele antiretrovirale utilizate în infecția HIV, cum este ritonavirul, concentrațiile plasmatice ale verapamilului pot să crească.	
Barbiturice		
Fenobarbital	Crește clearance-ul plasmatic al verapamilului de aproximativ 5 ori	
Benzodiazepine și alte anxiolitice		
Buspironă	Crește ASC și C_{max} al buspironei de aproximativ 3 respectiv 4 ori.	
Midazolam	Crește ASC și C_{max} al midazolamului de aproximativ 3 ori, respectiv 2 ori.	
Betablocante		
Metoprolol	La pacienții cu angină pectorală crește ASC și C_{max} al metoprololului, cu aproximativ	

	32,5%, respectiv 41%	
Propranolol	La pacienții cu angină pectorală crește ASC și C_{max} al metoprololului, cu aproximativ 65%, respectiv 94%	
Antiaritmice, beta-blocante	Crește ASC (cu aproximativ 24%)	Accentuarea reciprocă a efectelor cardiovasculare (agravarea blocului AV, accentuarea scăderii frecvenței cardiace, apariția insuficienței cardiace, agravarea hipotensiunii arteriale)
Anestezice inhalatorii		
		Accentuarea reciprocă a efectelor cardiovasculare (agravarea blocului AV, accentuarea scăderii frecvenței cardiace, apariția insuficienței cardiace, agravarea hipotensiunii arteriale)
Blocante neuromusculare		
	Efectele blocantelor neuromusculare pot fi amplificate.	
Glicozide tonicardiac		
Digoxină	Scade clearance-ul total al digoxinei (cu aproximativ 27%). La subiecții sănătoși: crește C_{max} cu aproximativ 45-53%, crește concentrația plasmatică la starea de echilibru cu aproximativ 42%, crește ASC cu aproximativ 52%.	
Blocantele H₂-histaminergice		
Cimetidină	Creșterea ASC pentru medicamentul de referință cu aproximativ 25% și cu aproximativ 40% pentru medicamentul de studiu, respectiv scăderea clearance-ului pentru medicamentul de referință și pentru medicamentul de studiu.	
Imunosupresoare		
Ciclosporină	Crește ASC al ciclosporinei, crește concentrația plasmatică la starea de echilibru, C_{max} cu aproximativ 45%.	
Sicrolimus	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatică ale sicrolimus.	
Tacrolimus	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatică ale tacrolimus.	
Hipolipemiente		
Atorvastatina	Este posibilă creșterea	

	concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei.	
Lovastatina	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei.	
Simvastatina	Creșterea ASC-ului și C_{max} al simvastatinei de aproximativ 2,6 ori, respectiv 4,6 ori.	
Antagoniști ai serotoninei		
Almotriptan	Creșterea ASC-ului și C_{max} al almotriptanului cu aproximativ 20%, respectiv 24%.	
Uricozurice		
Sulfpirazona	Crește de 3 ori clearance-ul verapamilului, scade biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.	Efectul hipotensiv al verapamilului poate fi redus
Stabilizatoare ale dispoziției		
Litiu	Crește neurotoxicitatea litiului	
Altele		
Suc de grapefruit	Creșterea ASC pentru medicamentul de referință cu aproximativ 49% și cu aproximativ 37% pentru medicamentul de studiu, respectiv creșterea C_{max} pentru medicamentul de referință (75%) și pentru medicamentul de studiu (51%). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și clearance-ul renal nu se modifică.	
Preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)		
	Scăderea ASC pentru medicamentul de referință cu aproximativ 78% și cu aproximativ 80% pentru medicamentul de studiu, respectiv scăderea C_{max} .	

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei ("Statine")

Tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină/lovastatină) la pacienții cărora li se administrează verapamil trebuie început doza minimă eficace și crescută treptat. Trebuie luată în considerare o scădere a dozei de statină și o reajustare, în funcție de concentrațiile plasmatice ale colesterolului, dacă tratamentul cu verapamil este adăugat pacienților cărora li se administrează sau care utilizează deja inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină sau lovastatină).

Nu există date clinice directe *in vivo* de interacțiune cu atorvastatină și verapamil. Cu toate acestea, există o mare probabilitate ca verapamilul să influențeze proprietățile farmacocinetice ale atorvastatinei și în aceeași măsură ale simvastatinei și lovastatinei.

Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea concomitentă a atorvastatinei cu verapamil.

Fluvastatina, pravastatina și rosuvastatina nu sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și este puțin probabilă interacțiunea acestora cu verapamilul.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu sunt date disponibile privind utilizarea verapamilului la femeile gravide.

Verapamilul poate fi utilizat în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive numai dacă este absolut necesar.

Verapamilul traversează bariera fetoplacentară și a fost determinată concentrația acestuia. Trebuie luată în considerare posibilitatea ca verapamilul să determine relaxarea mușchilor uterini.

Verapamilul se excretă în laptele matern.

Sunt dovezi care indică faptul că verapamilul crește secreția de prolactină și poate determina creșterea galactoreei, în cazuri izolate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În funcție de răspunsul la tratament, clorhidratul de verapamil poate afecta capacitatea de reacție până în măsura în care capacitatea de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a îndeplini sarcini periculoase pot fi influențate. Această situație apare în special la inițierea tratamentului, la creșterea dozei, în cazul trecerii de la alt tratament la tratamentul cu verapamil sau în cazul asocierii cu alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate au fost clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Necunoscută	Reacții de hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Necunoscută	Cefalee Amețeli Parestezie Tremor Tulburări extrapiramidale
Tulburări acustice și vestibulare	Necunoscută	Vertij Tinitus
Tulburări cardiace	Necunoscută	Bloc AV grad I, II, III Bradycardie sinusală Stop cardiac Edeme periferice Palpitații Tahicardie

		Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Necunoscută	Hipotensiune arterială Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	Necunoscută	Greață Vărsături Constipație Ileus Hiperplazie gingivală Durere abdominală/disconfort
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Necunoscută	Angioedem Sindrom Stevens-Johnson Eritem polimorf Eritem tranzitor maculopapular Urticarie Purpură Prurit Alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Necunoscută	Slăbiciune musculară Mialgii Artralгии
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Necunoscută	Impotență Ginecomastie Galactoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Necunoscută	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Necunoscută	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice Creșterea prolactinemiei

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

S-au raportat hipotensiunea arterială, insuficiență cardiacă, aritmii de tipul bradicardie-tahicardie, până la bloc AV de grad înalt și bloc sinoatrial, stupor și acidoză metabolică.

Ca urmare a supradozajului s-au înregistrat decese.

Tratament

Tratamentul în cazul supradozajului cu clorhidrat de verapamil trebuie să fie în principal de susținere a funcțiilor vitale. Administrarea parenterală de calciu, stimularea beta adrenergică și lavajul gastro-intestinal au fost utilizate în tratamentul supradozajului cu verapamil. Pacienții trebuie supravegheați și spitalizați timp de până la 48 ore, din cauza posibilității absorbției prelungite, în cazul formelor farmaceutice cu eliberare lentă.

Clorhidratul de verapamil nu poate fi dializat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu, cu efecte cardiace directe, fenilalchilamine, codul ATC C08DA01.

Clorhidratul de verapamil blochează influxul trans-membranar de ioni de calciu în celulele miocardice și ale musculaturii netede a vaselor. El diminuează cererea miocardică de oxigen prin intervenția directă în procesele metabolice care consumă energie din miocard și indirect, prin reducerea încărcării cardiace.

Efectul de blocare al canalelor de calciu la nivelul musculaturii netede a arterelor coronariene crește irigarea miocardului, chiar și în ariile de post-stenoză și ameliorează spasmul coronarian.

Acțiunea antihipertensivă a verapamilului se bazează pe scăderea rezistenței vasculare periferice, fără tahicardie reflexă.

Clorhidratul de verapamil are efect antiaritmie marcat, în special în aritmiile supraventriculare. El întârzie conducerea în nodul atrioventricular. Rezultatul, în funcție de tipul de aritmie, este restabilirea ritmului cardiac sinusal și/sau normalizarea frecvenței ventriculare. Frecvența normală a contracțiilor cardiace nu este influențată sau este ușor scăzută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clorhidratul de verapamil este absorbit rapid la nivelul intestinului subțire. Absorbția este în proporție de 90-92%. Concentrațiile plasmatice maxime ale verapamilului sunt atinse la 1-2 ore de la administrarea formei cu eliberare prelungită. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 3-7 ore. Verapamilul se leagă de proteinele plasmatice într-o proporție de aproximativ 90%.

Biodisponibilitatea sistemică medie a verapamilului după o singură doză este de aproximativ 22%, datorită unui metabolism hepatic extensiv la prima trecere. Biodisponibilitatea este de 1,5 până la de 2 ori mai mare la administrarea repetată. La pacienții cu ciroză hepatică este de așteptat o creștere considerabilă a biodisponibilității sistemice.

Substanța este metabolizată în proporție mare. La om rezultă un număr de metaboliți dintre care au fost identificați 12. Într-un studiu efectuat la câini, s-a observat că dintre aceștia doar norverapamilul are un efect farmacologic apreciabil (aproximativ 20% din cel al compusului parental).

Verapamilul și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale renală și doar 3-4% din doză se elimină sub formă nemodificată. O proporție de 50% din doză este eliminată pe cale renală în 24 de ore și 70% în 5 zile. O proporție de până la 16% din doză este excretată prin materiile fecale. Disfuncția renală nu are efect asupra farmacocineticii verapamilului, după cum se arată în studiile

comparative ce au inclus pacienți cu insuficiență renală în stadiu final și subiecți cu rinichi sănătoși. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit în cazul pacienților cu ciroză hepatică datorită clearance-ului oral scăzut și volumului mai mare de distribuție.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după administrarea unei doze unice (toxicitate acută)

Testarea toxicității după administrarea unei doze unice de clorhidrat de verapamil a fost efectuată la diferite specii de animale.

Toxicitatea medie după doză unică (DL₅₀ în mg/kg) a fost:

	i.v.	i.p.	s.c.	p.o
Șobolan	16	67	107	114
Șoarece	8	68	68	163
Porc de Guineea	-	-	-	140

DL₅₀ (doza letală 50) în sens convențional este doza calculată pentru a determina moartea a 50% din animalele expuse.

Toxicitate după doze repetate (toxicitate subcronică și cronică)

Au fost efectuate studii de toxicitate subcronică și cronică la șobolan și câine. La doze mari (≥ 30 mg/kg), clorhidratul de verapamil a determinat modificări lenticulare și/sau leziuni ale liniilor de sutură și cataractă la câinii de vânatoare. Aceste modificări nu au fost observate la nici o altă specie de animale. Nu s-au raportat până în prezent cazuri de cataractă la om, având ca etiologie administrarea clorhidratului de verapamil.

Mutagenitate și carcinogeneză

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat nici o dovadă privind potențialul mutagen al clorhidratului de verapamil.

Un studiu pe termen lung efectuat la șobolan nu a evidențiat nici o dovadă a potențialului carcinogen al clorhidratului de verapamil.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile de embriotoxicitate efectuate la două specii de animale nu au evidențiat nici o dovadă privind potențialul teratogen, la doze zilnice de până la 15 mg/kg la iepure și 60 mg/kg la șobolan. Totuși, la șobolan, această doză, care este deja în intervalul de doze toxice pentru femele, a determinat efecte embriotoxice (mortalitate, creșterea întârziată).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capsula

Cap

Dioxid de titan (E 171)
Albastru strălucitor (E 131)
Eritrozină (E 127)
Gelatină
p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)

Corp
Dioxid de titan (E 171)
Galben de chinolină (E 104)
Verde S (E 142)
p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule.
Cutie cu un flacon din PE cu capac și compensator din PE cu 20 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A
Str. Ștefan Mihăileanu, nr 31, sector 2,
București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12154/2019/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.