

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diltiazem LPH 60 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de diltiazem 60,00 mg

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 98,43 mg și sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de formă cilindrică, plate, cu aspect uniform, cu structură compactă și omogenă, cu margini intacte, cu diametrul de 9 mm, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul anginei pectorale cronice stabile, al anginei vasospastice (angina Prinzmetal) și al anginei instabile (în asociere cu nitrați organici, eventual blocante beta-adrenergice). Tratamentul hipertensiunii arteriale, singur sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Angina pectorală:

Doza inițială recomandată este de 120 mg clorhidrat de diltiazem pe zi administrată fracționat în prize egale, de preferință înaintea meselor și seara înainte de culcare; doza va fi crescută treptat la intervale de 1-2 zile și administrată fracționat în prize egale (de 2-4 ori pe zi), până la obținerea unui răspuns satisfăcător. Doza optimă se situează în intervalul 180-360 mg clorhidrat de diltiazem pe zi. În anumite situații, se pot administra până la 480 mg clorhidrat de diltiazem pe zi.

Hipertensiune arterială:

Doza trebuie ajustată în mod individual.

Doza inițială recomandată este de 120-240 mg clorhidrat de diltiazem pe zi, administrată fracționat în prize egale, de preferință înaintea meselor și seara înainte de culcare. Efectul antihipertensiv maxim se

observă de obicei după 14 zile de tratament continuu; de aceea, doza trebuie ajustată în mod corespunzător. Doza uzuală este cuprinsă între 240-360 mg clorhidrat de diltiazem pe zi. Dacă diltiazemul se administrează concomitent cu alte medicamente antihipertensive, se obține un efect antihipertensiv aditiv. De aceea, în cazul administrării concomitente de diltiazem și alte medicamente antihipertensive, doza unuia dintre aceste medicamente trebuie ajustată.

Pacienți vârstnici, pacienți cu insuficiența renală sau hepatică

Doza inițială recomandată este 120 mg clorhidrat de diltiazem pe zi, administrată fracționat în prize egale. Frecvența cardiacă trebuie măsurată la intervale regulate de timp și doza un trebuie crescută dacă frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi pe minut

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea diltiazemului la copii și adolescenți nu a fost încă stabilită. De aceea nu se recomandă administrarea Diltiazem LPH la această grupă de vârstă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidratul de diltiazem sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1;
Tulburări de conducere (bloc atrioventricular de gradul II sau III) exceptând pacienții cu pacemaker;
Pacienți cu sindrom de sinus atrial bolnav sau alte disfuncții sinusale, cu excepția unui implant de pacemaker ventricular;
Insuficiența ventriculară stângă cu stază pulmonară;
Bradycardie severă (≤ 40 bătăi pe minut);
Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică sub 90 mm Hg);
Concomitent cu dantrolen administrat în perfuzie i.v.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se impune prudență la administrarea clorhidratului de diltiazem la pacienții cu alterarea funcției ventriculare stângi, bradicardie ușoară (risc de agravare), bloc atrioventricular de gradul I (risc de agravare, în mod excepțional până la bloc complet) sindrom Wolff-Parkinson-White, hipotensiune arterială ușoară.

Clorhidratul de diltiazem poate prelungi perioada refractară atrioventriculară fără prelungirea semnificativă a timpului de repolarizare a nodului sinusal, cu excepția pacienților cu sindrom de sinus bolnav; ca urmare a acestui fenomen destul de rar întâlnit poate să apară o scădere a ritmului cardiac și bloc AV de gradul II, III.

În cazuri foarte rare, medicamentul poate determina o creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice similară cu cea din afecțiunile hepatice acute. Aceste modificări sunt reversibile la oprirea tratamentului.

La pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală sau hepatică, concentrațiile plasmatiche ale diltiazemului pot crește, apărând risc de acumulare și toxicitate. Contraindicațiile și precauțiile trebuie respectate întocmai și la inițierea tratamentului pacienții trebuie atent monitorizați, în special din punct de vedere al frecvenței cardiace.

Blocantele canalelor de calciu, precum diltiazemul, se pot asocia cu modificări ale dispoziției, incluzând depresie.

Diltiazemul se va administra cu prudență la pacienții care urmează deja tratamente cu medicamente care au o cale de metabolizare și eliminare asemănătoare, mai ales dacă acestea au un indice terapeutic scăzut sau dacă pacientul suferă de insuficiență hepatică sau renală. Se recomandă ca dozele medicamentelor administrate simultan să fie ajustate.

În cazul tratamentului cronic: există posibilitatea ca diltiazemul să determine hipotensiune arterială simptomatică.

Similar altor blocante ale canalelor de calciu, diltiazemul are un efect inhibitor asupra motilității intestinale. De aceea trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de a dezvolta obstrucție intestinală.

În cazul în care un bolnav, urmează să suporte o intervenție chirurgicală cu anestezie generală, medicul anestezișt trebuie informat dacă pacientul urmează tratament cu diltiazem. Deprimarea contractilității, conductivității și automatismului cardiac precum și vasodilatația asociată medicamentelor anestezice poate fi potențată de blocantele canalelor de calciu.

Diltiazemul poate fi folosit la pacienți cu bloc de ramură izolat.

Diltiazemul poate fi administrat la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice.

Excipienți

Deoarece medicamentul conține lactoză este contraindicat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate:

- dantrolen administrat în perfuzie i.v., deoarece există risc de fibrilație ventriculară. La animale, în cazul administrării de verapamil și dantrolen intravenos concomitent, s-a observat, frecvent, apariția fibrilației ventriculare cu potențial letal. De aceea, asocierea unui antagonist al canalelor de calciu cu dantrolen poate fi potențial periculoasă (vezi pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate:

- antiaritmice - datorită posibilității apariției reacțiilor adverse cardiovasculare prin efect aditiv; asocierea impune supraveghere medicală și efectuarea electrocardiogramei.

Asocieri care necesită prudență:

- litiu: risc crescut de neurotoxicitate determinată de litiu;
- nitrați organici: efect hipotensor crescut și senzație de leșin (sumarea efectelor vasodilatatoare); la toți pacienții tratați cărora li s-au administrat blocante ale canalelor de calciu, administrarea nitraților trebuie efectuată prin creșterea treptată a dozelor;
- teofilina: creșterea nivelurilor plasmatiche ale teofilinei;
- blocante alfa-adrenergice: datorită creșterii efectului hipotensor și al riscului de hipotensiune ortostatică severă; se impune supraveghere medicală (în special la începutul tratamentului);
- amiodaronă: datorită riscului crescut de bradicardie sau de bloc atrioventricular, în special la vârstnici și la administrarea de doze mari; se impune supraveghere medicală și efectuarea electrocardiogramei;
- blocante beta-adrenergice: deoarece pot să apară tulburări ale automatismului cardiac (bradicardie marcată, oprire sinusală), tulburări ale conducerii sinoatriale și atrio-ventriculare și insuficiență cardiacă (prin efect sinergic); asocierea nu trebuie făcută decât sub supraveghere medicală și monitorizarea electrocardiografică, în special la vârstnici și la începutul tratamentului;
- alte medicamente antiaritmice: deoarece diltiazem are proprietăți antiaritmice, nu se recomandă administrarea concomitentă cu alt medicament antiaritmice (creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse cardiace); această asociere trebuie administrată numai sub supraveghere medicală atentă și monitorizarea electrocardiografică;
- ciclosporina: deoarece poate crește concentrația plasmatică a imunosupresorului, prin inhibarea metabolizării sale; sunt necesare scăderea dozei de ciclosporină, controlul funcției renale, măsurarea concentrațiilor plasmatiche ale ciclosporinei și ajustarea dozelor în timpul asocierii și după întreruperea acesteia;
- carbamazepina: deoarece poate crește concentrația plasmatică cu apariția manifestărilor de supradoză, prin inhibarea metabolizării hepatice; se impune supraveghere medicală, eventual, scăderea dozelor de carbamazepină;
- digoxină: datorită riscului crescut de reacții toxice ale digitalicului, a cărei concentrație plasmatică poate crește;

- antagoniști H₂ (cimetidină, ranitidină) : determină risc crescut de reacții toxice ale diltiazemului, prin creșterea concentrației sale plasmatice. La inițierea și la întreruperea tratamentului cu antagoniști H₂, pacienții cărora li se administrează diltiazem trebuie atent monitorizați. Poate fi necesară ajustarea dozei zilnice de diltiazem;
- midazolam (administrat intravenos): deoarece poate crește concentrația plasmatică a benzodiazepinei, prin inhibarea metabolizării sale hepatice, cu mărirea efectului sedativ; se impun supraveghere medicală și scăderea dozelor;
- rifampicină: deoarece poate scădea concentrația plasmatică a diltiazemului, prin intensificarea metabolizării sale hepatice; se impun supraveghere medicală și ajustarea dozei de diltiazem în timpul asocierii și după oprirea acesteia;
- baclofen: deoarece crește efectul hipotensiv; se impune supravegherea tensiunii arteriale, eventual adaptarea dozei medicamentului antihipertensiv.

Asocieri de care trebuie ținut seamă:

- imipramină, neuroleptice - deoarece crește efectul hipotensiv și riscul de hipotensiune arterială ortostatică (prin efect aditiv)
- corticosteroizi, tetracosactid (în administrare sistemică): care pot scădea efectul hipotensiv al diltiazemului datorită retenției hidrosaline.

Informații generale care trebuie avute în vedere

Datorită efectului potențial aditiv, sunt necesare precauții și o atentă dozare la pacienții cărora li se administrează diltiazem concomitent cu alte medicamente cunoscute de a avea efect asupra contractilității și/sau conductibilității cardiace.

Diltiazemul este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al CYP3A4. A fost observată o creștere moderată (mai puțin de 2 ori) a concentrațiilor plasmatiche ale diltiazemului în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A4. Diltiazemul este, de asemenea, un inhibitor al CYP3A4. Administrarea concomitentă cu alte medicamente metabolizate prin intermediul sistemului enzimatic al CYP3A4 poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale medicamentului administrat cu diltiazem. Administrarea concomitentă a diltiazemului cu un inductor al CYP3A4 determină scăderea concentrațiilor plasmatiche ale diltiazemului.

Benzodiazepine (midazolam, triazolam)

Diltiazemul crește semnificativ concentrațiile plasmatiche ale midazolamului și triazolamului și le prelungește timpul de înjumătățire. Se recomandă precauții speciale la prescrierea unui tratament cu benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune metabolizate pe calea CYP3A4, în cazul pacienților aflați în tratament cu diltiazem.

Corticosteroizi (metilprednisolon)

Inhibarea metabolizării metilprednisolonului (CYP3A4) și inhibarea glicoproteinei P: la inițierea tratamentului cu metilprednisolon pacientul trebuie monitorizat. Ar putea fi necesară o modificare a dozelor de metilprednisolon.

Statine: diltiazemul este un inhibitor CYP3A4 și a demonstrat o creștere semnificativă a ASC la unele statine. Riscul de miopatie și rabdomioliză datorate statinelor metabolizate pe calea CYP3A4 poate fi crescut la administrarea în asocierie cu diltiazemul. Când este posibil, trebuie administrată o statină care nu este metabolizată prin intermediul sistemului enzimatic al CYP3A4, iar când nu este posibil se recomandă monitorizarea strictă pentru apariția semnelor și simptomelor de toxicitate determinate de statine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

În cadrul studiilor efectuate la animale au fost puse în evidență efecte teratogene. Nu s-au efectuat studii controlate, riguroase la om. La unele specii de animale (șobolan, șoarece, iepure), diltiazemul a demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Nu se recomandă administrarea diltiazemului în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc contraceptive eficiente. Diltiazemul se excretă în cantități foarte mici în laptele matern. În timpul tratamentului cu

diltiazem, alăptarea trebuie evitată. Dacă utilizarea diltiazemului este considerată esențială, trebuie instituită o metodă alternativă de alimentație a sugarului

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

Deși diltiazemul nu exercită un efect direct asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje, unele din reacțiile adverse ale tratamentului cronic (astenia, cefaleea, somnolența, amețelile, halucinațiile, hipotensiunea ortostatică) impun prudență în acest domeniu și acordarea permisiunii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje numai după o atentă evaluare a efectelor tratamentului asupra persoanei în cauză.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale diltiazemului sunt: edeme, cefalee, greață, amețeli, erupție cutanată tranzitorie, astenie.

Cu o frecvență redusă mai apar și următoarele reacții adverse asupra diferitelor aparate și sisteme cu următoarea clasificare a frecvențelor: 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):

Tulburări hematologice și limfaticice:

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: iritabilitate, insomnie.

Cu frecvență necunoscută: modificări ale dispoziției (incluzând depresie), halucinații, tulburări de personalitate.

Tulburări cardiace:

Frecvente: blocuri atrioventriculare de diferite grade, palpitații.

Mai puțin frecvente: bradicardie sinusală.

Cu frecvență necunoscută: angină, bloc sinoatrial, insuficiență cardiacă congestivă, modificări ale ECG, sincope, extrasistole ventriculare.

Tulburări vasculare:

Frecvente: eritem facial.

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială ortostatică.

Cu frecvență necunoscută: vasculite (incluzând vasculita leucoclastică).

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee, amețeli.

Cu frecvență necunoscută: amnezie, somnolență, tremor, parestezii, sindrom extrapiramidal.

Tulburări gastrointestinale:

Frecvente: constipație, dispepsie, dureri gastrice, greață.

Mai puțin frecvente: vărsături, diaree.

Rare: xerostomie.

Cu frecvență necunoscută: anorexie, hiperplazie gingivală, creștere în greutate.

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Cu frecvență necunoscută: ginecomastie, impotență.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: eritem.

Rare: urticarie.

Cu frecvență necunoscută: fotosensibilitate (inclusiv keratoza lichenoidă la zonele tegumentare expuse la soare), angioedem, erupții cutanate tranzitorii, eritem polimorf (inclusiv sindromul Stevens Johnson și necroză epidermică toxică), hiperhidroză, pustuloză exantematoasă acută generalizată, peteșii, prurit, dermatită exfoliativă însoțită sau nu de febră, edeme ale membrelor inferioare.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută; vasculită, fotosensibilitate.

Tulburări hepatobiliare:

Mai puțin frecvente: creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (creșterea ASAT, ALAT, LDH, fosfatază alcalină).

Cu frecvență necunoscută: excepțional au fost raportate cazuri de hepatită clinic manifestă, reversibilă la întreruperea tratamentului.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: edem periferic.

Frecvente: stare generală de rău.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Cu frecvență necunoscută: nicturie, poliurie.

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 din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Tabloul clinic al intoxicației acute masive cu diltiazem include hipotensiune marcată, mergând până la colaps, bradicardie sinusală cu sau fără disociație atrioventriculară, tulburări ale conducerii atrioventriculare.

Tratamentul general poate include, după caz, administrarea de fluide, vasopresoare, glucagon, calciu intravenos, lavaj gastric, diureză osmotică. Tulburările de conducere pot fi tratate prin pacing cardiac temporar.

Tratamentul specific:

În caz de bradicardie: se administrează atropină (0,6-1 mg); dacă nu există răspuns la blocul vagal, se administrează cu prudență izoproterenol.

Bloc atrio-ventricular de grad înalt: se tratează ca și bradicardia; blocul fix atrio-ventricular de grad înalt trebuie tratat prin implantarea unui pacemaker.

Insuficiență cardiacă: se administrează medicamente inotrop-pozitive (izoproterenol, dopamină sau dobutamină) și diuretice.

Hipotensiune arterială: se administrează substanțe vasopresoare (de exemplu, dopamină sau bitartrat de levarterenol-forma levogiră a noradrenalinei).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu cu efecte cardiace directe, derivați de benzodiazepine, codul ATC: C08DB01.

Diltiazemul inhibă specific influxul intracelular al calciului la nivelul canalelor membranare lente, voltaj-dependente, situate în musculatura netedă vasculară și în miocard, scăzând concentrația calciului intracelular.

La nivel vascular acțiunea sa determină vasodilatație arteriolară moderată și îmbunătățirea complianței arterelor mari. La hipertensivi se produce scăderea tensiunii arteriale legată de micșorarea rezistenței periferice, fără tahicardie reflexă.

Diltiazemul menține sau crește debitele sanguine renal și coronarian.

La nivel cardiac diltiazemul exercită efect vasodilatator coronarian. Nu modifică semnificativ debitul cardiac. Pe miocardul sănătos nu s-a pus în evidență un efect inotrop negativ. Diltiazemul scade moderat frecvența sinusală și poate exercita efect inhibitor la nivelul nodului sinusal. Prin acțiunea sa bradicardizantă moderată și scăderea rezistenței arteriale sistemice reduce travaliul cardiac, încetinește conducerea atrioventriculară cu risc de bloc atrioventricular. Nu are efect asupra conducerii la nivelul sistemului His-Purkinje.

După administrarea se observă un ușor efect natriuretic. Administrat timp îndelungat nu stimulează sistemul renin-angiotensin-aldosteron și nu provoacă retenție hidrosalină. Diltiazemul nu are efect asupra glicoreglării, metabolismului lipidic și nici asupra lipoproteinelor plasmaticice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția intestinală este rapidă.

Diltiazemul suferă o metabolizare intensă la primul pasaj hepatic, având o biodisponibilitate (comparativ cu administrarea intravenoasă) de aproximativ 40%. Dozele orale unice de 30-120 mg clorhidrat de diltiazem realizează concentrații plasmaticice detectabile în 30-60 minute, iar concentrațiile plasmaticice maxime sunt atinse în 2-3 ore de la administrare. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 4 până la 8 ore.

Distribuție

Studiile *in vitro* demonstrează că 70-80% din diltiazem se leagă de proteinele plasmaticice. Studii de legare competitivă de situsuri au mai arătat că legarea nu este afectată de concentrațiile terapeutice de digoxină, hidroclorotiazidă, fenilbutazonă, propranolol, acid salicilic sau warfarină. Concentrațiile plasmaticice terapeutice de diltiazem se situează în intervalul de 50-200 ng/ml.

Metabolizare

Diltiazemul este metabolizat în ficat, prin dezacetilare. Principalul său metabolit activ este dezacetil diltiazemul. Excreția se face prin bilă (65%) și prin urină (35%). O foarte mică parte se excretă nemodificată prin urină. Profilul farmacocinetic nu este afectat de insuficiența renală. Totuși, la pacientul în vârstă, cu insuficiență hepatică și renală valorile concentrațiilor plasmaticice sunt mai ridicate pentru aceleași doze.

Excreție

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după doze unice sau repetate este de aproximativ 3,5 ore.

Există o relație semnificativă între cantitățile administrate oral și valoarea concentrației plasmaticice. O creștere a dozei este însoțită de o creștere proporțională a concentrației plasmaticice, sugerând absența

fenomenelor de saturație. O administrare constantă are drept consecință concentrații plasmatiche relativ constante.

Diltiazemul și metaboliții săi sunt foarte puțin dializabili.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de carcinogenitate, de mutagenitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere Un studiu la șobolan, cu durată de 24 luni și un studiu efectuat la șoarece, cu durată de 21 luni, nu au evidențiat efecte carcinogene. De asemenea, testele bacteriene *in vitro* nu au demonstrat efecte mutagene. La șobolan, nu au fost observate efecte intrinseci asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat cu 3,5% povidonă K30
Hipromeloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu tip A
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi ferit de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma SA
Bd. Theodor Pallady nr.44B, Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13154/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020

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