

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

Casodex 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține bicalutamidă 150 mg.

Excipienți: lactoză monohidrat 183 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare albă, rotunde, biconvexe, pe una din fețe având ca logo o săgeată și “Casodex 150” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Casodex 150 mg este indicat în monoterapie sau ca tratament adjuvant la prostatectomia radicală sau la radioterapie la pacienții cu neoplasm de prostată în stadiu local avansat și risc crescut de progresie a bolii (vezi pct. 5.1).

Casodex 150 mg, este indicat, de asemenea, la pacienții cu neoplasm de prostată local avansat fără metastaze, pentru care castrarea chirurgicală sau altă intervenție medicală nu este considerată potrivită sau acceptabilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Bărbați adulți, inclusiv vârstnici: Doza recomandată este un comprimat de 150 mg, administrat oral, odată pe zi.

Casodex 150 mg se administrează continuu pentru cel puțin 2 ani sau până la progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. O acumulare crescută poate apărea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată - severă (vezi pct.4.4).

Copii și adolescenți

Casodex este contraindicat pentru utilizare la copii și adolescenți (vezi pct.4.3).

4.3. Contraindicații

Casodex este contraindicat la femei și copii (vezi pct. 4.6).

Casodex 150 mg nu trebuie administrat pacienților care au prezentat reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de Casodex și terfenadină, astemizol sau cisapridă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale

Inițierea tratamentului trebuie făcută sub directă supraveghere a unui specialist.

Bicalutamida este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Există date care sugerează că eliminarea poate fi mai lentă la subiecții cu insuficiență hepatică severă, aceasta putând determina acumularea bicalutamidei. De aceea, Casodex 150 mg trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Trebuie luată în considerare efectuarea periodică a testelor funcției hepatice, datorită posibilității apariției modificărilor hepatice. Majoritatea modificărilor sunt așteptate să apară în primele 6 luni ale tratamentului cu Casodex.

Rar au fost observate modificări hepatice severe și insuficiență hepatică pe parcursul terapiei cu Casodex și raportate și rezultate letale (vezi pct. 4.8). Dacă modificările sunt severe, tratamentul cu Casodex trebuie întrerupt.

Pentru pacienții care prezintă o progresie a bolii și o creștere a PSA, trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu Casodex.

Bicalutamida a demonstrat un efect inhibitor citocromului P450 (CYP 3A4), de aceea trebuie supravegheat atent tratamentul concomitent cu medicamente metabolizate predominant de CYP 3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Rar, au fost raportate reacții de fotosensibilitate pentru pacienții care au luat Casodex 150 mg. Pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea directă la lumină solară excesivă sau la lumină UV în timpul tratamentului cu Casodex 150 mg; se poate lua în considerare utilizarea cremelor cu protecție solară. În cazul în care reacțiile de fotosensibilitate sunt mai persistente și/sau grave, trebuie inițiat tratament simptomatic.

Terapia de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente sau factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul risc - beneficiu, incluzând potențialul de torsadă a vârfurilor înainte de inițierea tratamentului cu Casodex.

Terapia antiandrogenică poate cauza modificări morfologice ale spermatozoizilor. Cu toate că efectul bicalutamidei asupra morfologiei lichidului seminal nu a fost evaluat și nu au fost raportate astfel de modificări la pacienții care au primit Casodex, pacienții și/sau partenerii lor trebuie să folosească metode contraceptive adecvate în timpul și 130 de zile după terapia cu Casodex.

A fost raportată potențarea efectelor anticoagulantelor cumarinice la pacienții cu tratament concomitent cu Casodex, ceea ce ar putea avea ca rezultat creșterea timpului de protrombină (TP) și a Raportului Internațional Normalizat (INR). Unele cazuri au fost asociate cu risc de sângerare. Se recomandă

monitorizarea atentă a TP/INR și trebuie avută în vedere ajustarea dozei de anticoagulant (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Studiile *in vitro* au arătat că R-bicalutamida este un inhibitor al CYP3A4 cu efecte inhibitoare mai reduse asupra activității CYP2C9, 2C19 și 2D6. Deși studiile clinice cu antipirină ca marker pentru activitatea citocromului P450 (CYP) au evidențiat lipsa interacțiunii potențiale cu Casodex, expunerea medie a midazolamului (ASC) a crescut cu până la 80% după co-administrarea cu Casodex timp de 28 zile. Pentru medicamentele cu indice terapeutic mic, o astfel de creștere poate fi relevantă. De aceea, administrarea concomitentă a terfenadinei, astemizolului și cisapridei este contraindicată (vezi pct. 4.3) iar administrarea Casodex concomitent cu compuși precum ciclosporină și blocanți ai canalelor de calciu trebuie făcută cu precauție. Pentru aceste medicamente poate fi necesară reducerea dozelor, în special dacă există dovezi ale intensificării reacțiilor adverse. În cazul ciclosporinei, este recomandată o monitorizare atentă a concentrațiilor plasmatiche și a stării clinice după inițierea sau oprirea tratamentului cu Casodex.

Trebuie acordată atenție în cazul prescrierii Casodex asociat altor medicamente care pot inhiba oxidarea medicamentului, de exemplu cimetidină și ketoconazol. Teoretic, se poate produce creșterea concentrației plasmatiche de bicalutamidă, cu creșterea frecvenței reacțiilor adverse.

Studiile *in vitro* au demonstrat că bicalutamida poate deplasa anticoagulantul cumarinic warfarină de pe situsurile de legare de proteinele plasmatiche. Au existat raportări privind creșterea efectului warfarinei și al altor anticoagulante cumarinice atunci când sunt administrate concomitent cu Casodex. De aceea, se recomandă ca în cazurile în care Casodex 150 mg este administrat la pacienți care au tratament concomitent cu anticoagulante cumarinice, TP/INR să fie atent monitorizat și să fie avută în vedere ajustarea dozei de anticoagulant (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Întrucât tratamentul de supresie androgenică poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a Casodex cu medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT sau cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor cum sunt medicamente antiaritmice de clasă I (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau de clasă III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice etc trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii de interacțiuni au fost făcute numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Bicalutamida este contraindicată la femei și nu trebuie administrată femeilor gravide.

Alăptarea

Casodex este contraindicat pe perioada alăptării.

Fertilitatea

În studiile la animale, a fost observată afectarea reversibilă a fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). O posibilă perioadă de fertilitate redusă sau de infertilitate trebuie luată în considerare la pacienții de sex masculin.

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

Este puțin probabil ca acest medicament să afecteze abilitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, trebuie subliniat faptul că pot apărea cazuri izolate de somnolență. Pacienții afectați trebuie să aibă grijă.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate ca: 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse

Aparate și sisteme	Frecvență	Reacție
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate, angioedem, urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Diminuarea libidoului Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Somnolență
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	Frecvente	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială ^c (au fost raportate cazuri letale).
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală Constipație Dispepsie Flatulență Greață
Tulburări hepato-biliare	Frecvente	Hepatotoxicitate, icter, hipertransaminazemie ^a
	Rare	Insuficiența hepatică ^d . (au fost raportate cazuri letale)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii
	Frecvente	Alopecie Hirsutism/regenerarea părului Xerodermie ^c Prurit
	Rare	Reacție de fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Hematuria

Aparate și sisteme	Frecvență	Reacție
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte frecvente	Ginecomastie și sensibilitatea sânilor ^b
	Frecvente	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie
	Frecvente	Durere toracică
		Edem
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere în greutate

a. Modificările hepatice sunt rar severe și au fost de obicei trecătoare, dispărând sau ameliorându-se la continuarea terapiei sau după întreruperea acesteia.

b. Majoritatea pacienților tratați cu Casodex 150 mg în monoterapie prezintă ginecomastie și/sau dureri la nivelul sânilor. În aceste studii simptomele au fost considerate ca fiind severe până la 5% dintre pacienți. Este posibil ca ginecomastia să nu se remită spontan după întreruperea tratamentului în special după un tratament prelungit.

c. Din cauza convenției de codificare utilizate în studiile EPC, reacția adversă ‘xerodermie’ a fost codată cu termenul COSTART ‘erupție cutanată tranzitorie’. Nu poate fi determinat un descriptor de frecvență individual pentru Casodex 150 mg; totuși se consideră că frecvența este aceeași cu cea observată la Casodex 50mg.

d. Reacție adversă notată după evaluarea datelor după punerea pe piață. Frecvența a fost determinată din incidența reacțiilor adverse tip insuficiență hepatică la pacienții care au primit tratament cu Casodex 150 mg în studiile EPC (Early Prostate Cancer).

e. Reacție adversă notată după evaluarea datelor după punerea pe piață. Frecvența a fost determinată din incidența reacțiilor adverse tip pneumonie interstițială în perioada tratamentului randomizat cu Casodex 150 mg în studiile EPC (Early Prostate Cancer)

TP/INR crescut: În perioada de supraveghere post-marketing, au fost raportate cazuri de anticoagulante cumarinice în interacțiune cu Casodex (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

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.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9. Supradozaj

Nu există date privind supradozajul la om. Nu există un antidot specific; tratamentul trebuie să fie simptomatic. Este posibil ca dializa să nu fie utilă, deoarece bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche și nu se găsește nemodificată în urină. Sunt indicate măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea frecventă a semnelor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiandrogeni, codul ATC: L02BB03.

Mecanism de acțiune

Bicalutamida este un antiandrogen nesteroidian, lipsit de altă activitate endocrină. Se leagă de receptorii androgenici fără activarea exprimării genice și inhibă stimularea androgenică. Rezultatul acestei inhibări este regresia tumorii prostatei. Clinic, întreruperea administrării bicalutamidei poate duce la apariția "sindromului de întrerupere androgenic" la un anumit tip de pacienți.

Eficacitatea clinică și siguranța

O analiză combinată a 3 studii clinice placebo-controlate, dublu orb la 8113 pacienți a evaluat Casodex 150 mg (bicalutamida) ca tratament la pacienții cu cancer de prostată localizat (T1-T2, N0 sau NX, M0) sau local avansat (T3-T4, orice N, M0, T1-T2, N+, M0) fără metastaze, unde Casodex 150 mg a fost administrat ca terapie hormonală imediată sau ca adjuvant la prostatectomia radicală sau radioterapie (în special iradiere externă). După o perioadă de urmărire mediană de 9,7 ani, 36,6% respectiv 38,17% dintre pacienții cărora li s-a administrat Casodex și respectiv placebo au prezentat o progresie obiectivă a bolii.

O reducere a riscului de progresie a bolii a fost observată în majoritatea grupurilor de pacienți dar a fost mai evidentă la cei cu cel mai mare risc de progresie a bolii.

De aceea, clinicienii pot hotărî că strategia medicală optimă la pacienții cu risc scăzut de progresie a bolii, în special în cazul terapiei adjuvante după prostatectomie radicală, este amânarea terapiei hormonale până la apariția semnelor de progresie a bolii.

În general în intervalul median de urmărire de 9,7 ani nu s-au observat diferențe în ceea ce privește intervalul de supraviețuire generală, procentul de mortalitate fiind de 31,4%. (RR=1,01; ÎÎ 95% 0,94 - 1,09). Totuși au fost observate anumite diferențe în analiza subgrupurilor.

Datele referitoare la supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală bazate pe estimările Kaplan-Meier la pacienții cu boală local avansată este prezentată în tabelele următoare:

Tabelul 2 Proporția pacienților cu boală local avansată în timp pe subgrupuri de tratament

Grupuri analizate	Brațul de tratament	Evenimente(%) la 3 ani	Evenimente(%) la 5 ani	Evenimente(%) la 7 ani	Evenimente(%) la 10 ani
Supraveghere fără alt tratament până la progresia bolii (n=657)	Casodex 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapie(n=305)	Casodex 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Prostatectomia radicală (n=1719)	Casodex 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tabelul 3 Supraviețuirea globală la pacienții cu boală local avansată pe subgrupuri de tratament

Grupuri analizate	Brațul de tratament	Evenimente(%) la 3 ani	Evenimente(%) la 5 ani	Evenimente(%) la 7 ani	Evenimente(%) la 10 ani
Supraveghere fără alt tratament până la progresia bolii (n=657)	Casodex 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%
Radioterapie (n=305)	Casodex 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Prostatectomie totală (n=1719)	Casodex 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

La pacienții cu boală localizată care au fost tratați numai cu Casodex, nu s-au observat diferențe semnificative în supraviețuirea până la progresia bolii. Nu s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea la pacienții cu boală localizată care au primit Casodex ca terapie adjuvantă, după radioterapie (RR=0,98; ÎI 95% 0,80 până la 1,20) sau prostatectomie radicală (RR=1,03; ÎI 95% 0,85 până la 1,25). La pacienții cu boală localizată, care ar fi fost altfel supravegheați s-a observat chiar o tendință de scădere a supraviețuirii comparativ cu lotul placebo (HR=1,15; 95% ÎI 1,00 până la 1,32). Luând în considerare aceste date, profilul risc – beneficiu al administrării Casodex nu este considerat favorabil la acest grup de pacienți.

Într-un program separat, eficacitatea Casodex 150 mg pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată local avansat non-metastatic pentru care a fost indicată castrarea imediată, a fost demonstrată printr-o analiză combinată a 2 studii cu 480 pacienți în prealabil netratați, cu cancer prostatic non-metastatic (M0). La mortalitate de 56% și timp mediu de supraviețuire de 6,3 ani, nu au fost diferențe semnificative între Casodex și castrare (RR=1,05; ÎI 95% 0,81 - 1,36); oricum, comparația dintre cele două tratamente nu poate fi concludentă din punct de vedere statistic.

O analiză combinată a datelor rezultate în urma a două studii care au inclus 805 pacienți cu boala metastatică (M1), netratați anterior, cu o mortalitate de 43%, Casodex 150 mg s-a demonstrat a fi mai puțin eficace decât castrarea chirurgicală în ceea ce privește intervalul de supraviețuire (RR=1,30; ÎI 95% 1,04 - 1,65), cu o diferență numerică estimată în interval până la deces de 42 zile (6 săptămâni) peste timpul mediu de supraviețuire la 2 ani.

Bicalutamida este un amestec racemic la care activitatea anti-androgenică este aproape în exclusivitate datorată enantiomerului R.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii la copii și adolescenți (vezi pct. 4.3 și 4.6).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bicalutamida este bine absorbită după administrare orală. Nu există dovezi privind influențarea relevantă clinic a biodisponibilității de către alimente.

Distributie

Bicalutamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (amestecul racemic 96%, enantiomerul R > 99%) și este metabolizată în proporție mare (prin oxidare și glucuronidare); metaboliții săi sunt eliminați pe cale renală și biliară în proporții aproximativ egale.

Metabolizare

Enantiomerul-S este eliminat rapid, spre deosebire de enantiomerul-R; acesta din urmă are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână.

În condițiile administrării zilnice a Casodex 150 mg, enantiomerul-R se acumulează până la un nivel plasmatic de 10 ori mai mare, ca o consecință a timpului său lung de înjumătățire plasmatică.

După administrarea unei doze zilnice de 150 mg Casodex se observă o concentrație plasmatică la starea de echilibru a enantiomerului (R-) al bicalutamidei de aproximativ 22 µg/ml. La starea de echilibru enantiomerul -R activ predominant reprezintă 99% din enantiomerii circulanți totali.

Eliminare

Într-un studiu clinic concentrația medie a R-bicalutamidă în materialul seminal la bărbați în tratament cu Casodex 150 mg a fost de 4,9 micrograme/ml. Cantitatea de bicalutamidă transferată unei femei în timpul contactului sexual este mică, fiind de aproximativ 0,3 micrograme/kg. Această cantitate este sub limita necesară pentru a induce modificări embrionare la animalele de laborator.

Categorii speciale de pacienți

Farmacocinetica enantiomerului R nu este influențată de vârstă, insuficiența renală sau insuficiența hepatică ușoară - moderată. Există dovezi că, la subiecții cu insuficiență hepatică severă enantiomerul R este mai lent eliminat din plasmă.

5.3. Date preclinice de siguranță

Bicalutamida este un antiandrogenic puternic și un inductor funcțional mixt al enzimelor oxidante la animale. La animale, modificările organelor țintă (celule Leydig, tiroidă, ficat), inclusiv inducția tumorală, sunt legate de aceste acțiuni. Inducția enzimatică nu a fost observată la om. Atrofia tubilor seminiferi este un efect de clasă anticipat al agenților antiandrogeni și a fost observat la toate speciile analizate. Reversibilitatea atrofiei testiculare a fost observată după 4 luni de la finalizarea administrării dozelor într-un studiu cu durata de 6 luni, la șobolani (cu doze de aproximativ 0,6 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doze de 150 mg recomandate la om). Nu a fost observat niciun caz de remisie la 24 de săptămâni de la finalizarea administrării dozelor într-un studiu cu durata de 12 luni, la șobolani (cu doze de aproximativ 0,9 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doze de 150 mg recomandate la om). După 12 luni de administrări repetate la câini (cu doze de aproximativ 3 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doze de 150 mg recomandate la om), incidența atrofiei testiculare a fost similară la animalele cărora li s-a administrat medicamentul și la animalele de control, după o perioadă de recuperare de 6 luni. Într-un studiu de evaluare a fertilității (cu doze de aproximativ 0,6 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice cu doze de 150 mg recomandate la om), șobolanii masculi au prezentat creșterea timpului până la realizarea cu succes a unei împerecheri imediat după 11 săptămâni de administrare; reversibilitatea a fost observată după 7 săptămâni de la finalizarea administrării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat,
Amidonglicolat de sodiu,
Povidonă,
Stearat de magneziu

Film:

Metilhidroxipropilceluloză,

Macrogol 300,
Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere PVC/Al a câte 14 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES JUVISÉ PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3387/2011/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2021

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