

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ipaton 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de ticlopidină 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, fără miros, rotunde, biconvexe, marcate cu "E" stilizat și "421" pe una din fețe, cu diametrul de aprox. 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ipaton este indicat în :

- profilaxia complicațiilor trombotice arteriale: - accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, moarte subită cardiacă - la pacienții cu ateroscleroză și accidente vasculare ischemice în antecedente. La pacienții cu stări precursoare ale accidentelor vasculare: ATI (atac ischemic tranzitor), amauroză fugace (orbire parțială sau pasageră), DNIR (deficit neurologic ischemic reversibil), accident vascular cerebral minor în antecedente, ticlopidina poate fi folosită pentru profilaxia unui accident vascular complet.
 - profilaxia accidentelor ischemice majore, îndeosebi coronariene, la pacienții cu arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, în stadiu de claudicație intermitentă.
 - profilaxia trombozelor repetate la nivelul abordului arterio-venos la pacienții hemodializați cronic.
 - profilaxia trombozei subacute la nivelul protezelor coronariene (stent).
 - profilaxia trombozei venoase profunde, trombozei retiniene și ulcerului gambier de origine vasculară.
- Deoarece utilizarea ticlopidinei a fost asociată cu un risc de afecțiuni hematologice potențial letale, cum sunt purpură trombotică trombocitopenică, neutropenie sau agranulocitoză, utilizarea trebuie rezervată pacienților cu hipersensibilitate la acidul acetilsalicilic sau care nu au răspuns la tratamentul cu acesta.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Doza zilnică recomandată este un comprimat filmat de 2 ori pe zi, la sfârșitul mesei.

Pentru profilaxia ocluziei sub-acute după implantarea stent-ului coronarian tratamentul se începe cu o zi înainte sau în ziua intervenției și se continuă cel puțin o lună cu o doză de 250 mg Ipaton de două ori pe zi, în asocieră cu acid acetilsalicilic 100-325 mg pe zi.

Insuficiență hepatică

Deoarece ticlopidina este metabolizată extensiv la nivel hepatic, în cazul unei insuficiențe hepatice administrarea necesită precauții speciale și tratamentul trebuie întrerupt dacă apare hepatită sau icter (vezi pct. 4.4).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța administrării ticlopidinei la copii nu au fost stabilite, ca urmare Ipaton nu se recomandă la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie utilizate în prezența alimentelor.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- diateze hemoragice;
- leziuni organice cu potențial hemoragic, cum sunt ulcer gastric și duodenal activ, accident vascular cerebral hemoragic acut;
- afecțiuni ale organelor hematopoietice asociate cu prelungirea timpului de sângerare;
- insuficiență hepatică gravă ;
- leucopenie, trombocitopenie sau agranulocitoză în antecedente;
- neutropenie (valori ale neutrofilelor $< 1500 \text{ mm}^3$), sau trombocitopenie (valori ale trombocitelor $< 100000 \text{ mm}^3$);

Acest medicament nu trebuie utilizat ca medicament de elecție pentru profilaxia trombozei la persoane sănătoase.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea acestui medicament necesită respectarea cu strictețe a indicațiilor, contraindicațiilor, interacțiunilor, atenționărilor și precauțiilor speciale (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

Ticlopidina nu trebuie utilizată niciodată ca medicament de elecție pentru profilaxia trombozei la persoane sănătoase.

Poate determina reacții adverse hematologice și efectele ce derivă din acestea (inclusiv hemoragii). După punerea pe piață au fost raportate agranulocitoză, pancitopenie și cazuri rare de leucemie. Pot să apară reacții adverse hematologice și hemoragice cu efect letal (vezi pct. 4.8) datorate următoarelor cauze :

- Monitorizare clinică inadecvată, recunoașterea tardivă și abordarea neadecvată a reacțiilor adverse ;
- asocierea cu anticoagulante sau cu antiagregante plachetare, cum sunt salicilații și antiinflamatoarele nesteroidiene. Totuși, în cazul implantului de endoproteză coronariană (stent), se recomandă asocierea clorhidratului de ticlopidină cu acidul acetilsalicilic (100 - 325 mg pe zi) pe o perioadă de cel puțin o lună după inserarea protezei.

Monitorizare hematologică

Este necesar controlul hemoleucogramei, incluzând controlul trombocitelor, formula leucocitară, timpul de sângerare la începutul tratamentului cu ticlopidină, apoi la intervale de 2 săptămâni în timpul primelor 3 luni. În caz de neutropenie (< 1500 neutrofile/ mm^3) sau de trombocitopenie (< 100000 trombocite/ mm^3), este necesară întreruperea administrării și supravegherea elementelor figurate sanguine (formula sanguină completă - inclusiv valoarea plachetelor sanguine - numărătoarea calitativă sanguină, timpul de sângerare), până la revenirea la valorile normale.

Clorhidratul de ticlopidină are un timp de înjumătățire lung, de aceea pacienților care au întrerupt din orice motive tratamentul cu Ipaton în primele trei luni de la inițiere, trebuie să li se instituie un control al formulei sanguine, inclusiv valorile leucocitelor după 2 săptămâni de la întrerupere.

Trebuie controlate valorile sanguine calitative și valorile plachetelor sanguine până la revenirea la valorile normale.

Monitorizare clinică

Semnele clinice și simptomele trebuie întotdeauna monitorizate la fiecare pacient, în special în primele trei luni de la inițierea tratamentului.

Înainte de intervenții chirurgicale sau dentare este obligatorie informarea de către pacient a medicului despre tratamentul cu Ipaton.

Pacientul trebuie atenționat să contacteze imediat medicul dacă prezintă orice reacție alergică cutanată, diaree persistentă, mai ales dacă observă reacții adverse care se datorează neutropeniei (febră, inflamarea gâtului, funghi în cavitatea bucală), trombocitopenie și /sau hemostază anormală (sângerări prelungite sau neobișnuite, hematom, purpură, fecale închise la culoare) sau PTT (vezi mai jos) și hepatită/insuficiență hepatică (îngălbenire a pielii, urină închisă la culoare, fecale decolorate).

Medicul trebuie să avertizeze toți pacienții să întrerupă tratamentul și să-l contacteze în cazul în care apar oricare din semnele sau simptomele de mai sus.

Trebuie controlată imediat valoarea formulei leucocitare în caz de febră, inflamare a gâtului, funghi în cavitatea bucală. Continuarea sau întreruperea tratamentului trebuie hotărâte funcție de rezultatele hematologice și starea clinică.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare diaree persistentă și/sau abundentă.

Purpură trombotică trombocitopenică(PTT, sindrom Moschcowitz)

Trebuie avută în vedere posibilitatea unui diagnostic clinic rar, cu potențial letal de purpură trombotică trombocitopenică (PTT) în cazul apariției următoarelor simptome: trombocitopenie, anemie hemolitică, simptome neurologice similare celor din accidentul ischemic tranzitor (AIT) sau accidentul cerebrovascular, alterarea funcției renale și febră. Debutul poate fi brusc. Majoritatea cazurilor au apărut în primele 8 săptămâni de tratament.

Deoarece evoluția poate fi letală, pentru orice caz suspect de purpură trombotică trombocitopenică, se recomandă consult hematologic și asistență de specialitate. Plasmafereza ameliorează prognosticul afecțiunii. Dacă este posibil trebuie evitată administrarea suspensiei trombocitare, având în vedere că poate determina un risc crescut de tromboză.

Insuficiență hepatică

Deoarece ticlopidina este metabolizată intensiv la nivel hepatic, tratamentul necesită precauții speciale. În cazul în care se suspectează insuficiență hepatică, trebuie efectuate teste ale funcționalității hepatice, mai ales în timpul primei luni de tratament. Tratamentul trebuie întrerupt și efectuate teste ale funcției hepatice în cazul apariției hepatitei sau icterului.

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice controlate nu au apărut probleme la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Nu există experiență în ceea ce privește ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală avansată. Cu toate acestea la pacienții cu insuficiență renală poate fi necesară reducerea dozelor de ticlopidină sau întreruperea tratamentului dacă apar probleme hemoragice sau hematopoietice. Decizia de re-începere a tratamentului cu Ipaton trebuie să se bazeze pe evaluarea semnelor clinice și testelor de laborator.

Reații încrucișate la alte tienopiridine

Pacienții trebuie evaluați pentru reacții de hipersensibilitate în antecedente la alte tienopiridine (cum sunt clopidogrelul, prasugrelul) deoarece au fost raportate reacții alergice încrucișate la tienopiridine (vezi pct. 4.8). Tienopiridinele pot determina reacții alergice ușoare până la grave cum sunt reacțiile cutanate tranzitorii, angioedem, sau reacții hematologice cum sunt trombocitopenia și neutropenia. Pacienții care au prezentat în antecedente reacții alergice și/sau reacții hematologice la tienopiridine pot prezenta un risc

crescut de a dezvolta aceeași sau altă reacție la o altă tienopiridină, de aceea se recomandă ca pacienții cunoscuți a fi avut reacții alergice să fie monitorizați pentru reacție încrucișată la tienopiridine

Homeostazia

Ticlopidina trebuie utilizată cu precauție în cazul prezenței unui risc hemoragic. Administrarea ticlopidinei cu heparine, anticoagulante orale sau medicamente anti-plachetare nu este permisă (vezi pct. 4.4 și 4.5). Ipaton poate fi utilizat asociat cu medicamentele mai sus menționate numai în cazuri excepționale sub monitorizare strictă și control de laborator (vezi pct. 4.5).

În cazul intervențiilor chirurgicale minore (de exemplu extracție dentară) este de așteptat o prelungire a timpului de sângerare.

În cazul planificării unei intervenții chirurgicale administrarea acestui medicament trebuie întreruptă cu cel puțin 10 zile înainte de intervenție, dacă este posibil, (excepție în cazurile în care este de dorit o acțiune anti-trombotică) din cauza riscului hemoragic indus de tienopiridine.

În cazul urgențelor chirurgicale, pentru a minimiza riscurile hemoragice și pentru a diminua timpul de sângerare prelungit pot fi utilizate următoarele medicamente în monoterapie sau asociate: metilprednisolon 0,5-1 mg/kgc administrat intravenos, repetând dacă este necesar, desmopresină/vasopresină 0,2-0,4 mcg/kgc în perfuzie intravenoasă și/sau transfuzie trombocitară.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri cu risc hemoragic crescut:

Ținând cont de riscul hemoragic crescut, administrarea concomitentă a ticlopidinei cu următoarele medicamente necesită precauții speciale și monitorizare strictă clinică și de laborator:

- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (cresc activitatea antiagregantă plachetară și efectele negative ale AINS de natură gastroduodenală)
- alte antiagregante plachetare (cresc activitatea antiagregantă plachetară)
- derivații de acid salicilic (în special acidul acetilsalicilic) (cresc activitatea antiagregantă și efectul derivaților salicilaților asupra mucoasei gastroduodenale). Pentru cazul special de implantare a stentului vezi pct. 4.2 și 4.4;
- anticoagulante orale (se combină activitatea anticoagulantă cu cea antiagregantă plachetară). Este necesară efectuarea mai frecventă a INR.
- heparine (combinarea activității anticoagulante cu cea antiagregantă); în cazul heparinei nefracționate este necesară determinarea frecventă a testului APTI
- Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ISRS
Deoarece ISRS influențează activarea plachetară și cresc riscul de sângerare, administrarea concomitentă a ISRS și ticlopidinei trebuie efectuată cu prudență.
- Pentoxifilină:
Din cauza riscului crescut de sângerare, administrarea concomitentă a pentoxifilinei și ticlopidinei trebuie efectuată cu prudență.

Asocieri care necesită precauție:

- Teofilin
Ticlopidina crește concentrația plasmatică a teofilinei (scade clearance-ul teofilinei) cu risc de supradozaj. Dacă asocierea celor două medicamente este inevitabilă este necesară monitorizarea regulată a concentrației plasmatice a teofilinei și, eventual, ajustarea dozei de teofilină în timpul și după întreruperea tratamentului cu ticlopidină.
- Digoxina
Concentrația plasmatică a digoxinei este ușor scăzută, cu aproximativ 15% (eficacitatea terapeutică nu este afectată);
- Fenitoina
Studiile *in vitro* au demonstrat că ticlopidina nu modifică legarea de proteinele plasmatice a fenitoinii. Totuși, legarea de proteinele plasmatice a ticlopidinei și a metaboliților săi nu a fost studiată *in vivo*. În unele cazuri asocierea ticlopidinei cu fenitoina a determinat creșterea concentrației plasmatice a fenitoinii și a toxicității acesteia; se recomandă controlul concentrației plasmatice a fenitoinii.

- Ketamina
Administrarea concomitentă a ticlopidinei cu ketamina poate crește concentrația plasmatică a ketaminei, în special prin inhibarea metabolismului ketaminei prin CYP2B6 de către ticlopidină (vezi pct. 5.1)
- Ciclosporina
În cazuri foarte rare a fost raportată scăderea concentrației plasmatice a ciclosporinei, de aceea trebuie monitorizată concentrația plasmatică a ciclosporinei în cazul administrării concomitente.

Alte asocieri :

Timpul de înjumătățire al antipirinei care este metabolizată prin intermediul citocromului P450 este prelungit cu 25% la administrarea concomitentă cu ticlopidina. Este de așteptat același lucru și pentru alte substanțe metabolizate pe aceeași cale. Este necesară ajustarea dozelor în special pentru substanțele cu index terapeutic îngust, mai ales la începutul și la întreruperea administrării concomitente.

Administrarea concomitentă a ticlopidinei cu medicamente antiacide determină scăderea concentrației plasmatice a ticlopidinei cu 20-30%.

Tratamentul cronic cu cimetidină crește semnificativ concentrația plasmatică a ticlopidinei.

La persoanele sănătoase, administrarea îndelungată a fenobarbitalului nu afectează activitatea antiplachetară a ticlopidinei.

La administrarea concomitentă a ticlopidinei cu medicamente beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu și diuretice nu s-au observat interacțiuni clinic semnificative.

Studii *in vitro* demonstrează că ticlopidina nu interacționează cu legarea de proteinele plasmatice a propranololului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea ticlopidinei la femeile gravide.

Studiile preclinice la animale au demonstrat o toxicitate asupra funcției de reproducere la doze mari materne (vezi pct. 5.3). Utilizarea Ipaton nu se recomandă în timpul sarcinii, decât dacă starea clinică a femeii însărcinate necesită tratament cu ticlopidină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ticlopidina se excretă în laptele matern. Datele disponibile bazate pe experimente la șobolani au verificat excreția ticlopidinei în laptele matern. Utilizarea Ipaton nu este recomandată în timpul alăptării. În timpul tratamentului cu Ipaton – dacă este absolut necesar – alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Nu a fost observată afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Ocazional, acest medicament poate determina amețeli, slăbiciune, somnolență, tinitus și poate reduce puterea de concentrare. De aceea restricția sau interzicerea conducerii vehiculelor și folosirea utilajelor cu risc crescut de accidente trebuie determinată individual de către medic.

4.8 Reacții adverse

A fost utilizată următoarea convenție pentru clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență: 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 frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice¹	Neutropenie inclusiv neutropenie severă (vezi pct. 4.4), agranulocitoză	Trombocitopenie izolată, sau în mod excepțional asociată cu anemie hemolitică. Sepsis și șoc septic care pot fi complicații letale ale agranulocitozei.	Pancitopenie, aplazie medulară, purpură trombotică trombocitopenică (PTT), leucemie, trombocitoză (vezi pct. 4.4).		
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții imunologice cu diverse moduri de manifestare cum sunt reacții alergice, eozinofilie, anafilaxie, edem Quincke, artralgie, vasculită, sindrom lupic, pneumonită alergică interstițială, nefropatie care în unele cazuri duc la insuficiență renală	Hipersensibilitate încrucișată la medicamente tienopiridinice (cum sunt clopidogrelul, prasugrelul)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli	Tulburări senzoriale (neuropatie periferică)	tinitus		
Tulburări vasculare		Hematom, echimoze, epistaxis, hematurie, hemoragie conjunctivală, hemoragie peri și post operatorie uneori cu sfârșit letal	Sângerări intracerebrale		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață	Ulcer gastroduodenal		Diaree severă asociată cu colită (inclusiv	

				colită limfocitară)	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor enzimelor hepatice, creșterea valorilor alcalinfosfatazei și transaminazei (vezi pct. 4.4)	Creșterea nivelului bilirubinei	Hepatitis (citolică și/sau colestatică)	Cazuri de hepatitis cu sfârșit letal, hepatitis fulminantă	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii, particular maculopapulare sau urticariene asociate frecvent cu prurit, această erupție cutanată poate fi generalizată	Dermitită exfoliativă		Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				febră	
Investigații diagnostice	Nivele crescute ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride				

¹ Numărul celulelor sanguine a fost strict monitorizat în cadrul a 2 studii clinice mari efectuate pe 2048 pacienți cu AIT/accident cerebral vascular tratați cu ticlopidină (studii clinice multicentrice controlate CATS și TASS) (vezi pct. 4.4)

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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În timpul tratamentului cu ticlopidină există un risc de hemoragie datorită proprietăților farmacodinamice ale sale. În cazul unui supradozaj se recomandă lavaj gastric și tratament suportiv. Dacă este necesară o corecție promptă a timpului de sângerare prelungit, administrarea unei transfuzii trombocitare poate anula efectele ticlopidinei (vezi pct. 4.4).

Ticlopidina nu este dializabilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, antiagregante plachetare, codul ATC: B01AC05.

Mecanism de acțiune

Ticlopidina este un inhibitor al agregării plachetare. Inhibă agregarea trombocitelor indusă prin ADP, prin blocarea receptorilor P2Y₁₂ și ca o consecință se prelungește timpul de sângerare. Efectul este dependent de doză. Această activitate nu este prezentă *in vitro*. Efectul este semnificativ numai *in vivo* și are un singur metabolit activ verificat. Nu inhibă ciclooxigenaza.

Ticlopidina este un inhibitor puternic al citocromului P450 (CYP2B6), astfel acțiunea inhibitorie este mai puțin extinsă în cadrul sistemului enzimatic CYP2C19 și CYP2D6.

Timpul de sângerare determinat prin metoda Ivy crește de două ori. Prolungirea timpului de sângerare fără compresie nu este la fel de mare.

La majoritatea pacienților, timpul de sângerare și alte teste ale funcțiilor plachetare revin la valorile normale după mai puțin de o săptămână de la întreruperea tratamentului.

Prin administrarea a 250 mg ticlopidină de două ori pe zi efectul antiagregant plachetar apare în primele 2 zile și este maxim după 5-8 zile de la începerea tratamentului. La doze terapeutice ticlopidina determină inhibarea agregării plachetare indusă prin ADP (2,5 μmol/l), într-un procent de 50-70%. Dozele mai mici determină o inhibare a agregării plachetare mai redusă.

Efectul de scădere a riscului de evenimente cardiovasculare a fost studiat în diverse studii clinice orb controlate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice, ticlopidina este absorbită rapid și aproape total la nivelul tractului gastro-intestinal.

Concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ 2 ore.

Metabolizare

Administrarea acestui medicament după masă crește biodisponibilitatea sa. După administrări repetate de 250 mg de două ori pe zi concentrația plasmatică la echilibru se realizează în mai puțin de 7-10 zile.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 30-50 ore. Inhibarea agregării plachetare nu este în corelație cu concentrațiile plasmatiche ale medicamentului. Ticlopidina se metabolizează la nivel hepatic, 50-60% din doza administrată este eliminată prin urină, și 20-30% este eliminată prin fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, șoareci și iepuri nu a fost dovedit niciun potențial teratogenic.

Au fost observate la ambele specii efectele fetotoxice (creșterea incidenței reabsorbției fetale, întârzierea dezvoltării fetale, întârzierea osificării). La șoareci a fost administrată doza maximă (200 mg ticlopidină/kgc/zi) și șobolanii au primit o doză toxică maternă (400 mg/kgc/zi). Nu au fost observate efecte fetale la iepuri chiar la doze toxice materne de 200 mg/kgc/zi.

Nu a fost observată nicio afectare a fertilității.

Mutagenitate/Carcinogenitate

Nu există dovezi privind potențialul mutagen sau carcinogen al ticlopidinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Amidon de cartof
Acid citric monohidrat
Acid stearic
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (hidroxipropilmetilceluloză)
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EGIS PHARMACEUTICALS PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8932/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2001
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016

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