

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brival 125 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține brivudină 125 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat. Fiecare comprimat conține 37 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate biplane, de culoare albă sau aproape albă, cu margini teșite.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul precoce al herpesului zoster acut la pacienții adulți imunocompetenți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

La adulți doza recomandată este de un comprimat Brival o dată pe zi, timp de 7 zile.

Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil, de preferat în primele 72 de ore de la debutul manifestărilor cutanate (în general, debutul erupției cutanate) sau 48 de ore de la apariția primelor vezicule cutanate. Comprimatele trebuie administrate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă simptomele persistă sau se agravează pe parcursul a 7 zile de tratament, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze medicului. Medicamentul este indicat în tratamentul de scurtă durată.

În plus, la doza recomandată (un comprimat Brival o dată pe zi, timp de 7 zile) tratamentul reduce riscul apariției nevralgiei postherpetice la pacienții cu vârsta peste 50 de ani.

După un prim ciclu de tratament (7 zile) nu trebuie efectuat un al doilea ciclu de tratament.

##### Populații speciale

##### *Vârstnici*

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

#### *Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică*

Nu au fost observate modificări semnificative ale expunerii sistemice la brivudină ca efect al insuficienței renale sau hepatice; de aceea, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă și nici la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Brival este contraindicat la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă nu au fost stabilite (vezi pct. 4.3).

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Administrarea de alimente nu are un efect semnificativ asupra absorbției brivudinei (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

#### Chimioterapia cu fluoropirimidine pentru cancer

Brivudina este contraindicată la pacienții care au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) tratament cu chimioterapice, cu produse medicamentoase care conțin 5-fluorouracil (5-FU), inclusiv preparate topice, pro-medicamente corespunzătoare (de exemplu, capecitabină, tegafur) și combinații de medicamente conținând aceste substanțe active sau alte fluoropirimidine (a se vedea, de asemenea, pct. 4.3 Pacienți imunocompromiși, 4.4, 4.5 și 4.8).

#### Tratament antimicotic cu flucitozină

Brivudina este contraindicată la pacienții care au primit recent sau primesc în prezent tratament antimicotic cu flucitozină, acesta fiind un pro-medicament al 5-fluorouracil (5-FU) (vezi, de asemenea, punctele 4.4, 4.5 și 4.8).

#### **Interacțiunea dintre brivudină și fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU etc.) este potențial letală (vezi punctele 4.4, 4.5 și 4.8).**

#### Pacienți imunocompromiși:

Brivudina este contraindicată la pacienții imunocompromiși, cum sunt cei care au primit recent sau primesc în prezent tratament cu chimioterapice pentru cancer sau la pacienții aflați sub tratament imunosupresiv.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării brivudinei la copii nu au fost stabilite și, în consecință, nu se recomandă utilizarea la această categorie de pacienți.

#### Hipersensibilitate

**Brivudina nu trebuie administrată în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.**

#### Sarcina și alăptarea

Brivudina este contraindicată în timpul sarcinii sau al alăptării (a se vedea, de asemenea, punctul 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

<p><b>Brivudina nu trebuie administrată la pacienții</b> care au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) tratament cu chimioterapice pentru cancer cu medicamente care conțin 5-fluorouracil (5-FU), incluzând, de asemenea, preparatele topice, pro-medicamente corespunzătoare (de exemplu, capecitabină, tegafur) și combinații de produse</p>
--

medicamentoase conținând aceste substanțe active sau alte fluoropirimidine (a se vedea, de asemenea, punctele 4.3, 4.5 și 4.8).

Brivudina nu trebuie administrată la pacienții care au primit recent sau care primesc în prezent tratament antimicotic cu flucitozină (un pro-medicament al 5-fluorouracil).

**Interacțiunea dintre brivudină și fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU, tegafur, flucitozină) este potențial letală. Au fost raportate cazuri letale ca urmare a acestei interacțiuni medicamentoase. Se impune un interval de minimum 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și inițierea tratamentului cu fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU, tegafur, flucitozină etc.) (a se vedea punctele 4.3, 4.5 și 4.8).**

În cazul administrării accidentale de brivudină la pacienții care au primit recent sau primesc în prezent fluoropirimidine, orice medicație trebuie întreruptă și se impun măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea fluoropirimidinelor: spitalizarea imediată și toate măsurile de prevenire a infecțiilor sistemice și a deshidratării. Centrele special toxicologice (dacă sunt disponibile) trebuie contactate cât mai curând posibil pentru a găsi măsura corespunzătoare împotriva toxicității fluoropirimidinelor (vezi punctele 4.3, 4.5 și 4.8).

Brivudina nu trebuie utilizată în cazul în care manifestările cutanate s-au dezvoltat complet. Brivudina va fi utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, cum este hepatita. Datele colectate după punerea pe piață a medicamentului indică faptul că extinderea tratamentului peste durata recomandată de 7 zile mărește riscul de dezvoltare a hepatitei (a se vedea, de asemenea, punctul 4.8).

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

A fost descrisă o interacțiune semnificativă clinic (potențial letală) între brivudină și fluoropirimidine (de exemplu, capecitabină, 5-FU, tegafur, flucitozină etc.) (a se vedea, de asemenea, punctele 4.3, 4.4 și 4.8).

Această interacțiune, care conduce la creșterea toxicității fluoropirimidinelor, este potențial letală.

Brivudina, prin metabolitul ei principal bromovinil-uracil (BVU), determină inhibarea ireversibilă a dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD), o enzimă care reglează atât metabolizarea nucleozidelor naturale (de exemplu timidina), cât și pe cea a medicamentelor bazate pe pirimidină (fluoropirimidină), cum este capecitabina sau 5-fluorouracil (5-FU). Ca o consecință a acestei inhibări enzimatică, apare o supraexpunere și o toxicitate crescută la fluoropirimidine.

Dovezile clinice au demonstrat faptul că, la adulții sănătoși care primesc tratament cu brivudină (125 mg o dată pe zi, timp de 7 zile), recuperarea funcțională completă a activității enzimatică DPD survine după 18 zile de la ultima doză administrată.

Cu toate acestea, **brivudina nu trebuie administrată la pacienții** care au primit recent sau primesc în prezent sau urmează să primească (în interval de 4 săptămâni) tratament cu chimioterapice pentru cancer cu medicamente care conțin 5-fluorouracil (5-FU), inclusiv preparatele topice, pro-medicamentele corespunzătoare (de exemplu, capecitabină, tegafur) și combinații de medicamente conținând aceste substanțe active sau alte fluoropirimidine (a se vedea, de asemenea punctele 4.3, 4.4 și 4.8).

Brivudina nu trebuie administrată și la pacienți care au primit recent sau primesc tratament antimicotic cu flucitozină (un pro-medicament al 5-fluorouracil).

Trebuie respectat un interval de minimum 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și inițierea tratamentului cu capecitabină sau alte medicamente din grupa 5-fluoropirimidinelor, inclusiv flucitozină.

În cazul **administrării accidentale de brivudină la pacienții** care au primit recent sau primesc fluoropirimidine, orice medicație trebuie întreruptă și se impun măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea medicamentelor din grupa fluoropirimidinelor: spitalizarea imediată și toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea. Centrele special toxicologice (dacă sunt disponibile) trebuie contactate cât mai curând posibil pentru a găsi măsura corespunzătoare împotriva toxicității fluoropirimidinelor (vezi punctele 4.3, 4.5 și 4.8). Semnele de toxicitate ale medicamentelor din grupa fluoropirimidine includ greață, vărsături, diaree și, în cazuri severe stomatită, mucozită, necroliză epidermică toxică, neutropenie și deprimare medulară.

#### Medicamente dopaminergice și/sau boala Parkinson

Experiența după punerea pe piață indică o posibilă interacțiune a brivudinei cu medicamentele dopaminergice anti parkinsoniene care precipită coreea.

#### Alte informații

Nu a fost demonstrat potențialul de inducție sau de inhibare a sistemului enzimatic hepatic al citocromului P450.

Ingestia de alimente nu influențează semnificativ absorbția de brivudină.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Administrarea brivudinei este contraindicată în sarcină și alăptare.

Studii la animale nu au demonstrat efecte teratogene sau embriotoxice. S-au observat efecte fetotoxice numai la doze mari. Cu toate acestea, la om, nu a fost stabilită siguranța administrării brivudinei în timpul sarcinii.

Studii la animale au demonstrat că brivudina și principalul ei metabolit, bromovinil-uracil (BVU), sunt excretați în laptele matern.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectul brivudinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule, folosirii de utilaje sau lucrului fără o bază de susținere, trebuie avut în vedere că, în unele cazuri, au fost raportate amețeli și somnolență (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

Profilul de siguranță

În studiile clinice cu brivudină, aceasta a fost administrată la peste 3900 de pacienți. Cea mai gravă reacție, dar care a apărut rar, a fost hepatita. Această reacție a fost de asemenea, înregistrată în studiile de siguranță după punerea pe piață.

Singura reacție adversă frecventă a fost greața (2,1%). Următoarele reacții adverse ca frecvență (mai puțin frecvente și rare) au fost tulburări ale sistemului nervos și tulburări psihice, conform clasificării pe aparate, sisteme, organe. Un efect al brivudinei asupra SNC a fost remarcat din datele de siguranță după punerea pe piață.

În timpul utilizării medicamentului au fost relevante reacțiile asupra țesutului cutanat și subcutanat, de asemenea evidente din datele apărute după punerea pe piață. Incidența și natura reacțiilor adverse sunt comparabile cu cele observate la alte medicamente antivirale de tip nucleozidic aparținând aceleași clase.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Tabelul următor prezintă posibilele reacții adverse ale brivudinei clasificate pe aparate, sisteme, organe.

Aparate, sisteme, organe	Frecvente ( $\geq 1/100$ la $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ la $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ la $< 1/1000$ )	Necunoscute (care nu pot fi estimate din datele existente)
Tulburări		Granulocitopenie,	Trombocitopenie	

hematologice și limfatice		eozinofilie, anemie, limfocitoză, monocitoză		
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice /hipersensibilitate (edem periferic și edem al limbii, buzelor, pleoapelor, laringelui și feței, prurit, eritem, transpirație abundentă, tuse, dispnee, bronhoconstricție		
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie		
Tulburări psihice		Insomnie, anxietate	Halucinații, stare de confuzie	Delir, neliniște, modificări ale dispoziției, stare depresivă
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli, vertij, somnolență, parestezii	Disgeuzie, tremor	Sincopă, tulburări de echilibru, hiperactivitate psihomotorie
Tulburări acustice și vestibulare			Durere de urechi	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială	Vasculită
Tulburări gastro-intestinale	Greață	vărsături, diaree, dispepsie, dureri abdominale, constipație, flatulență		
Tulburări hepatobiliare		Steatoză hepatică, enzime hepatice crescute	Hepatită, bilirubina sanguină crescută	Insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				erupții permanente cutanate, dermatită exfoliativă, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo scheletice și ale țesutului conjunctiv			Durere osoasă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, fatigabilitate, simptome asemănătoare		

		gripei (stare de rău, febră, durere, frisoane)		
--	--	--	--	--

Descrierea reacțiilor adverse selectate

**Brivudina poate interacționa cu medicamente chimioterapice din grupa fluoropirimidine. Această interacțiune, care conduce la creșterea toxicității fluoropirimidinelor, este potențial letală (a se vedea, de asemenea, punctele 4.3, 4.4 și 4.5).**

Semnele **toxicității medicamentelor din grupa fluoropirimidine** includ greață, vărsături, diaree și, în cazuri grave, stomatită, mucozită, necroliză epidermică toxică, neutropenie și depresie medulară (a se vedea, de asemenea, punctele 4.3, 4.4 și 4.5).

Efecte hepatotoxice au apărut în studiile clinice și în experiența după punerea pe piață. Aceste reacții constau fie în hepatite colestatice sau citolitice, icter colestatic sau creșterea concentrației enzimelor hepatice.

Cele mai multe cazuri de hepatită au debutat între 3 și 28 zile după încheierea tratamentului de 7 zile. Date după punerea pe piață indică faptul că prelungirea tratamentului peste durata recomandată de 7 zile crește riscul de dezvoltare a unei hepatite.

Copii și adolescenți

Brivudina nu a fost studiată și nu este indicată la copii. De aceea, profilul de siguranță la copii și adolescenți nu este cunoscut.

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.

România

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu brivudină. După administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată, în mod accidental sau intenționat, trebuie instituit tratament adecvat simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale

Codul ATC : J05AB15

Brivudina, substanța activă din Brival, este unul dintre cei mai puternici analogi nucleozidici, inhibând replicarea virusului varicelo-zosterian (VVZ). Tulpinile clinice VVZ sunt în special sensibile. În celulele infectate cu virus, brivudina trece printr-o serie de fosforilări secvențiale rezultând brivudină trifosfat, care este responsabilă de inhibarea replicării virale. Transformarea intracelulară a brivudinei în derivații ei fosforilați este catalizată de enzime codificate viral, în principal timidinkinaza.

Fosforilarea apare numai în celulele infectate, explicând selectivitatea mare a brivudinei pe țintele virale. Brivudina trifosfat, o dată formată în celule infectate cu virus, persistă intracelular mai mult de 10 ore și interacționează cu ADN polimeraza virală. Această interacțiune determină inhibarea puternică

a replicării virale. Mecanismul de rezistență se bazează pe deficitul viral în timidinkinază (TK). Cu toate acestea, în condiții clinice instalarea rezistenței virusului se datorează tratamentului antiviral cronic și imunodeficienței pacientului, ambele situații fiind puțin posibil să apară dacă sunt respectate indicațiile și dozele. Concentrația plasmatică a brivudinei necesară pentru inhibarea replicării virale *in vitro* (IC<sub>50</sub>) corespunde la 0,001 μg/ml (între 0,0003-0,003 μg/ml). Astfel, brivudina are efect inhibitor *in vitro* asupra replicării VVZ de aproximativ 200–1000 ori mai puternic decât aciclovir și penciclovir. La om, administrarea unei doze de 125 mg brivudină o dată pe zi, determină la starea de echilibru o concentrație plasmatică maximă (C<sub>ssmax</sub>) de 1,7 μg/ml (de 1000 ori mai mare decât concentrația *in vitro* IC<sub>50</sub>) și o concentrație minimă (C<sub>ssmin</sub>) de 0,06 μg/ml (de cel puțin 60 ori mai mare decât IC<sub>50</sub>). Brivudina are un debut al acțiunii foarte rapid în condițiile replicării virusului, ajungând la o inhibare a replicării virale de 50% la o oră de la expunerea la medicament. Brivudina are activitate antivirală și în experimente la animale infectate atât cu virus simian (maimuțe) cât și cu virusul herpes simplex tip 1 (șoarece și porc de guineea). Brivudina este activă împotriva virusului herpes simplex tip 1 și nu are activitate antivirală semnificativă împotriva virusului herpes simplex tip 2. La baza eficacității Brival în accelerarea vindecării manifestărilor cutanate ale pacienților în stadiile inițiale ale herpes zoster stă inhibarea replicării virale. *In vitro*, eficacitatea antivirală a brivudinei este reflectată de eficacitatea clinică superioară observată în studiile clinice comparative cu aciclovir asupra intervalului de timp dintre începutul tratamentului și ultima erupție veziculară: timpul mediu a fost redus cu 25% de brivudină (13,5 ore) comparativ cu aciclovir (18 ore). Mai mult, riscul relativ de apariție a nevralgiei postherpetice (NPH) a fost cu 25% mai mic pentru brivudină (33% din totalul pacienților au raportat NPH) comparativ cu aciclovir (43% din totalul pacienților au raportat NPH) la pacienții imunocompetenți cu vârsta peste 50 de ani care au fost tratați pentru herpes zoster.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală, brivudina este rapid absorbită. Biodisponibilitatea brivudinei după administrarea orală este de aproximativ 30% din doza orală, datorită metabolizării semnificative la primul pasaj hepatic. După administrarea unei doze orale de 125 mg brivudină concentrația plasmatică medie la starea de echilibru este de 1,7 μg/ml și se atinge după o oră de la administrarea dozei. Administrarea de alimente întârzie ușor absorbția brivudinei, dar nu influențează cantitatea totală de medicament absorbit.

### Distribuție

Brivudina este distribuită extensiv în țesuturi, având volum aparent de distribuție mare (75 l). Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (> 95%).

### Metabolizare

Brivudina este intensiv și rapid metabolizată prin intermediul enzimei pirimidin fosforilază care scindează gruparea glucidică, rezultând bromovinil-uracil (BVU), un metabolit lipsit de activitate virustatică. BVU este singurul metabolit detectat în plasmă la om și concentrația lui plasmatică maximă o depășește de 2 ori pe cea a compusului nemetabolizat. BVU este metabolizat mai departe până la acid uracil acetic, principalul metabolit polar regăsit în urină, dar nedetectat în plasmă.

### Eliminare

Brivudina este eliminată eficient având un clearance plasmatic total de 240 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 16 ore. Brivudina este excretată în urină (65% din doza administrată), în special ca acid uracil acetic și mai mulți compuși polari, tip uree. Brivudina nemetabolizată reprezintă mai puțin de 1% din doza de Brival excretată prin urină. Parametrii farmacocinetici ai BVU, cum sunt: timpul de înjumătățire plasmatică și clearance-ul, sunt de același ordin de mărime cu cei ai compusului nemetabolizat.

### Liniaritate/Non-liniaritate

S-a observat o cinetică liniară la doze cuprinse între 31,25 și 125 mg. Starea de echilibru a brivudinei este atinsă după 5 zile de administrare orală zilnică a Brival, fără a fi observate ulterior fenomene de acumulare.

### *Vârșnici și pacienți cu insuficiență renală sau hepatică*

Principalii parametri farmacocinetici (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp - ASC,  $C_{max}$  și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare) ai brivudinei măsurate la pacienți vârstnici precum și la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance al creatininei cuprins între 26 și 50 ml/min și 1,73m<sup>2</sup> suprafață corporală, respectiv <25 ml/min și 1,73m<sup>2</sup> suprafață corporală) și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh clasa B-C) sunt comparabili cu cei ai grupului control și de aceea în aceste cazuri nu se impune ajustarea dozei.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, în tratamentul pe termen scurt, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Efectele preclinice ale toxicității cronice sau acute, după doză unică sau după doze repetate, au fost observate în studii pe termen scurt, la doze considerate suficient de mari comparativ cu doza maximă la om. Datele rezultate din studii îndelungate efectuate la animal, tratat cu doze zilnice apropiate de doza recomandată, nu sunt considerate semnificative pentru tratamentul pe termen scurt la om. Organul țintă afectat la toate speciile la care s-au efectuat studii non-clinice a fost ficatul.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Povidonă (K 24-27)  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se ține blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al a 1 comprimat  
Cutie cu un blister din PVC/Al a 7 comprimate  
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 7 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **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**

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)  
Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Germania

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

900/2008/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 aprilie 2003  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 iulie 2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022

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