REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piafen comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine metamizol sodic 500 mg, clorhidrat de pitofenonă 5 mg, bromometilat de fenpipramidă 0,1 mg şi excipienţi.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conţine 34,5 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat
Comprimate de culoare albă până la alb gălbuie, rotunde, plate, cu aspect uniform, cu margini intacte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerilor moderate de origine diferită: dureri dentare, cefalee, migrene, artralgie, nevralgie, mialgie, dismenoree, dureri moderate viscerale, dureri post-traumatice, post-operatorii. (vezi pct. 5.1.)

Piafen este indicat pentru tratamentul la adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 15 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

<u>*Doze*</u>

Adulţi

Doza este determinată de intensitatea durerii, şi de sensibilitatea individuală în ceea ce privește răspunsul la Piafen. Este esențial să se aleagă cea mai mică doză care controlează durerea.

La adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste (>53 kg), se poate administra 1-2 comprimate, sub forma unei doze unice, această doză putând fi administrată până la de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore.

Un efect clar poate fi așteptat după 30 până la 60 minute de la administrarea orală.

Copii şi adolescenţi

Piafen nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 15 ani din cauza cantității fixe de metamizol conținută în comprimat, de 500 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici, pacienți debilitați și pacienți cu un clearance scăzut al creatininei
Doza trebuie scăzută la vârstnici, la pacienții debilitați și la cei cu un clearance scăzut al creatininei, deoarece eliminarea produșilor de metabolizare a metamizolului poate fi prelungită.

Insuficiență hepatică și renală
Deoarece viteza de eliminare este scăzută în caz de insuficiență renală sau hepatică, trebuie evitată administrarea unor doze mari, repetate. Nu este necesară scăderea dozei atunci când este administrat numai pentru o perioadă scurtă de timp. Până în prezent, nu există suficientă experiență legată de utilizarea pe termen lung a metamizolului la pacienții cu insuficiență hepatică și renală severe.

Mod de administrare
Comprimatele se înghit întregi, de preferinţă după mese, cu un pahar de apă.

4.3 Contraindicații

-Hipersensibilitate la substanţele active sau la alţi derivaţi de pirazoli, sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
-Agranulocitoză în antecedente indusă de metamizol, alte pirazolone sau pirazolidine;
-Funcție a măduvei osoase afectată sau boli ale sistemului hematopoietic;
-Intoleranţă la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS);
-Trimestrul trei de sarcină;
-Alăptare (datorită riscului mielotoxic);
-Porfirie hepatică acută;
-Deficit de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază;
-Ulcer gastric sau duodenal activ;
-Afectare severă a ficatului şi a rinichilor;
-Glaucom cu unghi închis, adenom de prostată, stenoză pilorică;
-Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 15 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Agranulocitoza
Tratamentul cu metamizol poate determina agranulocitoză, care poate fi letală (vezi pct. 4.8). Poate apărea chiar și după ce metamizolul a fost utilizat anterior fără complicații.

Agranulocitoza indusă de metamizol este o reacție adversă idiosincratică. Nu este dependentă de doză și poate apărea în orice moment în timpul tratamentului, chiar și la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Pacienții trebuie instruiți să întrerupă tratamentul și să solicite imediat asistență medicală în cazul în care apar simptome care sugerează agranulocitoză (de exemplu, febră, frisoane, dureri în gât și leziuni dureroase la nivelul mucoasei, în special la nivelul gurii, nasului și gâtului sau în regiunea genitală sau anală).

Dacă metamizolul este utilizat pentru scăderea febrei, unele simptome precoce ale agranulocitozei pot trece neobservate. În plus, la pacienții tratați cu antibiotice, aceste simptome pot fi, de asemenea, mascate.

Dacă apar semne și simptome care sugerează agranulocitoză, trebuie efectuată imediat o hemoleucogramă completă (incluzând formula leucocitară), iar tratamentul trebuie oprit în așteptarea rezultatelor. Dacă se confirmă agranulocitoza, tratamentul nu trebuie reinițiat (vezi pct. 4.3).

Piafen trebuie folosit cu precauţie la pacienţii cu hipersensibilitate la unele medicamente (în special analgezice şi antiinflamatoarele nesteroidiene).
Înaintea începerii tratamentului cu Piafen este necesară o anamneză atentă privind eventualele antecedente de alergie. În cazul pacienţilor cu risc crescut de şoc anafilactic, medicamentul se va administra numai dacă este absolut necesar, după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu terapeutic şi sub stricta supraveghere medicală.

Riscul de apariţie a şocului anafilactic la administrarea de Piafen, este mai mare pentru următoarele afecțiuni:
-astm bronşic alergic, rinită alergică;
-urticarie;
-hipersensibilitate la alcool (după ingestia unor cantităţi mici de alcool apar: strănut, lăcrimare, înroşire pronunţată a feţei; hipersensibilitatea la alcool poate evidenţia existenţa unui astm indus de AINS);
-intoleranță la coloranți (de exemplu, tartrazină) sau conservanți (de exemplu, benzoați)

Pacienţii cu astm bronşic sau infecţii respiratorii cronice, precum şi pacienţii cu reacţii de hipersensibilitate în antecedente pot dezvolta intoleranţă până la şoc în urma administrării de Piafen, datorită clorhidratului de pitofenonă din compoziţie. Această predispoziţie există de asemenea la pacienţii care, în urma ingestiei unei mici cantităţi de alcool strănută, lăcrimează sau prezintă înroşirea severă a feţei.

La pacienţii cu antecedente de hipertensiune arterială şi/sau insuficienţă cardiacă congestivă uşoară până la moderată, sunt necesare monitorizare şi recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenţie lichidiană şi edeme.
Studiile clinice şi datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari şi în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc uşor crescut de apariţie a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru metamizol.

<u>Afecțiuni hepatice induse medicamentos</u>

La pacienții tratați cu metamizol, au fost raportate cazuri de hepatită acută de tip predominant hepatocelular, cu debut la câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului. Semnele și simptomele includ concentrații plasmatice crescute ale enzimelor hepatice, asociate sau nu cu icter, frecvent în contextul altor reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu erupții cutanate tranzitorii, discrazii sanguine, febră și eozinofilie) sau însoțite de caracteristicile hepatitei autoimune. Majoritatea pacienților s-au recuperat la întreruperea tratamentului cu metamizol; cu toate acestea, în cazuri izolate, a fost raportată evoluția către insuficiență hepatică acută, care a necesitat transplant hepatic.
Mecanismul afecțiunilor hepatice induse de metamizol nu este elucidat în mod clar, însă datele indică un mecanism imunoalergic.
Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului în cazul apariției simptomelor sugestive de afecțiuni hepatice. La acești pacienți, administrarea de metamizol trebuie întreruptă, iar funcția hepatică trebuie evaluată.
Administrarea de metamizol nu trebuie reluată la pacienții cu un episod de afecțiune hepatică în timpul tratamentului cu metamizol, pentru care nu s-a determinat nicio altă cauză a afecțiunii hepatice.

Reacții cutanate severe
Au fost raportate reacții adverse cutanate **(RACS) severe,** inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), care poate pune în pericol viața sau poate fi letală, în asociere cu tratamentul cu metamizol.
Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile cutanate.
Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții metamizolul trebuie retras imediat și nu trebuie reluat niciodată (vezi pct. 4.3).

Datorită acţiunii de tip atropinic a bromometilatului de fenpipramidă, se recomandă prudenţă în cazul administrării la pacienţi cu insuficienţă hepatică, insuficienţă renală, insuficienţă coronariană, tulburări de ritm, hipertiroidie, bronşită cronică, ileus paralitic, megacolon, atonie intestinală, infarct miocardic acut, hipertrofie de prostată.

In timpul tratamentului cu Piafen se recomandă evitarea consumului de alcool.

Reacţiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor.

Piafen conţine sodiu.
Acest medicament conţine 34,5 mg sodiu pe comprimat. Aceasta corespunde la 1,73 % din aportul zilnic maxim recomandat de 2 g/zi de sodiu pentru adulți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea Piafen cu alte medicamente cunoscute ca mielotoxice nu este recomandată.
Derivaţii de pirazolonă pot interacţiona cu antihipertensive (captopril), litiul, metotrexat şi triamteren. Metamizolul poate să modifice eficacitatea antihipertensivelor şi diureticelor (cu excepţia furosemidului).
Atunci când este administrat concomitent, metamizolul poate reduce efectul acidului acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Prin urmare, această combinație trebuie utilizată cu precauție la pacienții care administrează o doză mică de acid acetilsalicilic pentru cardioprotecție.

Metamizolul poate fi inductor pentru enzimele metabolizante, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4.
Administrarea concomitentă de metamizol și bupropionă, efavirenz, metadonă, valproat, ciclosporină, tacrolimus sau sertralină poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu o potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci

când metamizolul este administrat concomitent; trebuie monitorizate răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatice ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.

Efectele metamizolului sunt potenţate de antidepresive triciclice, contraceptive orale, alopurinol, alcool.
Metamizolul scade activitatea anticoagulantelor cumarinice.
Inductorii enzimatici (barbiturice, fenilbutazona) diminuă efectele metamizolului.
Administrarea concomitentă a clorpromazinei şi metamizolului creşte riscul de hipotermie severă.
În timpul tratamentului cu cefalosporine, concentraţia plasmatică a acestora poate să scadă dacă se administrează concomitent cu Piafen.
La pacienţii care utilizează metamizol a fost raportată interferenţa cu testele de laborator care utilizează reacția Trinder sau reacţii asemănătoare (de exemplu teste pentru măsurarea nivelelor serice ale creatininei, trigliceridelor, colesterolului HDL și acidului uric).

Nu au fost găsite date privind interacţiunile clorhidratului de pitofenonă şi a bromometilatului de fenpipramidă cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile numai date limitate în ceea ce privește utilizarea metamizolului la femeile gravide.

Pe baza datelor publicate, colectate de la femeile gravide expuse la metamizol în timpul primului trimestru de sarcină (n=568), nu au fost identificate dovezi ale efectelor teratogene sau embriotoxice. În anumite cazuri, administrarea unor doze unice de metamizol în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină poate fi acceptabilă, atunci când nu există alte opțiuni de tratament. Cu toate acestea, în general, nu este recomandată utilizarea de metamizol în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină. Administrarea în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină este asociată cu fetotoxicitate (afectare renală și îngustare a canalului arterial) și, prin urmare, este contraindicată utilizarea de metamizol în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). În cazul utilizării accidentale de metamizol în cel de-al treilea trimestru de sarcină, trebuie verificate lichidul amniotic și canalul arterial cu ajutorul ecografiei și ecocardiografiei.
Metamizolul traversează bariera placentară.

La animale, metamizolul a determinat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu și teratogenitate (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Produșii de metabolizare a metamizolului trec în laptele matern în cantități considerabile și nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat. Prin urmare, trebuie evitată, în special, administrarea repetată a metamizolului în timpul alăptării. În cazul administrării unei doze unice de metamizol, mamele sunt sfătuite să colecteze și să arunce laptele matern timp de 48 ore de la administrarea dozei.

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

Prin reacţiile adverse pe care le determină, Piafen poate influenţa capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Aceste reacţii pot fi amplificate de consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Reacţiile adverse ale medicamentului Piafen sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă.

Frecvenţa este definită utilizând următoarea convenţie:

-Foarte frecvente (≥ 1/10)
-Frecvente (≥ 1/100 și <1/10)
-Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 și <1/100)
-Rare (≥ 1/10000 și <1/1000)
-Foarte rare (<1/10000)
-Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacţii adverse legate de metamizol:

Tulburări hematologice şi limfatice
-Rare: leucopenie;
-Foarte rare: agranulocitoză, trombocitopenie. Principalele manifestări în caz de agranulocitoză sunt febra, angina ulcero-necrotică, ulceraţii anale, scăderea răspunsului imun, predispoziţie la infecţii bacteriene şi hemoragii. Hemoleucograma arată dispariţia aproape totală a polinuclearelor, iar în măduvă se constată blocarea maturării la nivelul promielocitelor. Apariţia acestor manifestări impune întreruperea imediată a tratamentului cu Piafen. Mai poate să apară anemie, anemie hemolitică (favorizată de deficitul de G6PDH), methemoglobinemie.

Tulburări ale sistemului imunitar
-Rare: reacţii anafilactice sau anafilactoide, cu evoluţie gravă. Acestea pot să apară imediat după administrarea orală, dar şi la câteva ore după administrare (în general ele apar în prima oră după administrare). Reacţiile anafilactice se manifestă prin dispnee acută, chiar apnee prin bronhospasm şi edem laringian, hipotensiune arterială mergând până la colaps, urticarie, etc. Evoluţia poate fi rapid letală dacă nu se face tratamentul adecvat în timp util: se injectează imediat adrenalină, de preferinţă i.v. lent (0,1-0,25 mg de adrenalină, diluat în 10 ml de soluţie perfuzabilă compatibilă), introdus timp de 5-15 minute; de asemenea se introduce i.v. lent sau în perfuzie, hemisuccinat de hidrocortizon 200-500 mg.
-Cu frecvenţă necunoscută: metamizolul a fost considerat un potenţial factor cancerigen, în special la fumători.

Tulburări oculare
-Cu frecvenţă necunoscută: uscăciunea ochilor, tulburări de acomodaţie.

Tulburări cardiace
- Cu frecvenţă necunoscută: tahicardie, palpitaţii.

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale
-Cu frecvenţă necunoscută: apariţia crizelor de astm, a fost observată în special la pacienţii cu astm indus de AINS.

Tulburări gastro-intestinale
-Foarte rare: hemoragii gastro-intestinale.
-Cu frecvenţă necunoscută: uscăciunea gurii, constipaţie.

Tulburări hepato-biliare
-Cu frecvenţă necunoscută: Afecțiuni hepatice induse medicamentos, care includ hepatită acută, icter, valori serice crescute ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
-Cu frecvenţă necunoscută: urticarie, erupţie cutanată tranzitorie, erupţii maculo-papuloase, ulceraţii bucale, cazuri izolate de sindrom Stevens-Johnson sau de sindrom Lyell..
- Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).

Tulburări renale şi ale căilor urinare

-Foarte rare: cazuri de necroză tubulară acută, la doze foarte mari, insuficienţă renală acută sau nefrită interstiţială, însoţită uneori de un sindrom nefrotic cu proteinurie, retenţie urinară, colorarea în roşu a urinei.
Au fost raportate reacții adverse cutanate severe, printre care sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), în asociere cu tratamentul cu metamizol (vezi pct. 4.4).

Reacţii adverse legate de clorhidrat de pitofenonă:
Nu a fost gasită o clasificare în funcţie de frecvenţa de apariţie a acestor reacţii. Aceste reacţii includ: ameţeală, cefalee, erupţii cutanate tranzitorii, xerostomie, prurit cutanat.

Reacţii adverse legate de bromometilat de fenpipramidă:
Nu s-au găsit date privind reacţiile adverse legate de bromometilat de fenpipramidă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu au fost găsite date privind supradozajul cu clorhidratul de pitofenonă şi cu bromometilatul de fenpipramidă.
În caz de supradozaj acut cu metamizol au fost semnalate: greaţă, dureri abdominale, afectarea funcţiei renale şi rar, simptome la nivelul SNC (vertij, somnolenţă, comă, convulsii), scăderea tensiunii arteriale până la şoc şi tulburări de ritm (tahicardie).
După administrarea de doze foarte mari, eliminarea unui metabolit netoxic (acid rubazonic) poate determina colorarea în roşu a urinei (vezi pct. 4.8).
Dacă administrarea de Piafen este recentă se pot încerca măsurile uzuale de micşorare a absorbţiei (lavaj gastric, respectiv administrare de cărbune medicinal). Metabolitul principal (4-N-metilaminoantipirină) poate fi îndepărtat prin hemodializă, hemofiltrare, hemoperfuzie sau filtrare plasmatică.
Atât tratamentul intoxicaţiei cât şi prevenirea complicaţiilor necesită internare într-o unitate de terapie intensivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anticholinergice sintetice în combinaţii cu analgezice, cod ATC: A03DA02

Mecanism de acțiune:
Metamizolul este un derivat de pirazolonă cu proprietăţi analgezice, antipiretice şi slab antiinflamatorii. Mecanismul de acţiune nu este pe deplin cunoscut.
Clorhidratul de pitofenonă este antispastic de tip papaverinic, iar bromometilatul de fenpipramidă are acţiune anticolinergică marcată şi ganglioplegică discretă.
Prin asocierea celor trei substanţe se realizează un efect analgezic şi antispastic marcat, fără efecte de tip atropinic evidente, cu toxicitate redusă şi o bună toleranţă clinică.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Farmacocinetica acestui medicament este bazată pe farmacocinetica metamizolului, deoarece nu au fost găsite date despre farmacocinetica clorhidratului de pitofenonă şi a bromometilatului de fenpipramidă.

Absorbţie
După administrarea orală, metamizolul este hidrolizat în totalitate în tubul digestiv, cu formarea unui metabolit farmacologic activ, 4-metil-amino-antipirină (4-MAA), care se absoarbe. Absorbţia nu este diminuată de ingestia de alimente, dar este uşor întârziată.

Distribuţie
4-MAA şi metaboliţii săi se leagă în proporţie mică de proteinele plasmatice, difuzează rapid în ţesuturi şi se elimină în laptele matern. Pasajul prin bariera fetoplacentară a fost demonstrat doar la animale.

Metabolizare
Principala cale de metabolizare a 4-MAA la nivel hepatic este acetilarea, realizată prin intermediul enzimelor citocromului P450. Acestea acţionează fie asupra 4-MAA, fie asupra metabolitului său demetilat. 4-MAA acetilată şi demetilată, este transformată în continuare prin sulfo- sau glucuronoconjugare.

Eliminare
Excreţia se realizează predominant pe cale urinară (90% din doză). Timpul de înjumătăţire prin eliminare al 4-MAA este de 3 ore.
La vârstnici eliminarea este întârziată, timpul de înjumătăţire prin eliminare al 4-MAA fiind de 4,5 ore. În caz de insuficienţă renală acută s-a observat o scădere a clearance-ului total al 4-MAA şi există risc de acumulare a acestuia, în cazul administrării repetate.

Farmacocinetica grupelor speciale de pacienţi:
Metabolismul 4-MAA nu a fost afectat în caz de insuficienţă hepatică moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică gravă demetilarea şi acetilarea pot fi diminuate semnificativ

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a injectat metamizol la şoareci gestanţi în doze de până la 1000 mg / kg corp în zilele 8, 9 sau 10. A rezultat o incidenţă scăzută a anomaliilor, iar acestea nu erau dependente de doză. 6 din cei 68 de fetuşi care au primit 750 mg /kg metamizol în ziua 9 au dezvoltat afecţiuni ale encefalului sau hidroencefal.
Într-un studiu de 6 luni realizat pe câini s-a observat că cea mai mare doză administrată, de 600 mg/kg corp/zi de metamizol produce o scădere a numărului de celule roşii, albe şi a hemoglobinei, o creştere a reticulocitelor şi apariţia corpusculilor Heinz. Se observă hemosideroză la nivelul celulelor Kupffer hepatice. Într-un studiu de 6 luni realizat pe şobolani, doza maximă de 900 mg/kg corp a produs o creştere a corpusculilor Heinz şi a numărului de reticulocite. In concluzie, studiile de toxicitate la şobolani şi câini au produs în doze foarte mari anemie hemolitică toxică. Totuşi, autorii conchid că aceasta nu este corelată cu efectele hematologice constatate în terapie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Amidon pregelatinizat
Stearat de magneziu

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 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 150 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 1 blister din PVC/Al a câte 10 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iaşi, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3591/2003/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025