

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aciclovir 200 mg comprimate

Aciclovir 400 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține aciclovir 200 mg respectiv 400 mg

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat de Aciclovir 200 mg conține lactoză monohidrat 213,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

#### **Aciclovir 200 mg comprimate**

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, fără miros sau aproape fără miros, cu margini rotunjite

#### **Aciclovir 400 mg comprimate**

Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, fără miros sau aproape fără miros, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia leziunilor cutanate și de la nivelul mucoaselor determinate de infecția cu virusul *Herpes simplex* (VHS), incluzând infecția primară și recidivele infecțiilor genitale (cu excepția VHS neonatal și infecțiile severe VHS la copiii imunodeprimați).

Suprimarea (profilaxia recurențelor) infecțiilor recurente cu virusul *Herpes simplex* la pacienți imunocompetenți.

Profilaxia infecțiilor cu virusul *Herpes simplex* la pacienți imunocompromiși.

Tratamentul infecțiilor cu *Herpes zoster* la pacienți imunocompetenți și imunocompromiși.  
(Tratamentul cu aciclovir în stadiu incipient este benefic în reducerea durerii, putând preveni dezvoltarea nevralgiei postherpetice)

Tratamentul infecțiilor cu virus varicello zosterian (VVZ) la pacienți imunocompromiși.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Adulți

##### Tratamentul infecțiilor cu virus Herpes simplex:

Doza zilnică recomandată este de 200 mg aciclovir de 5 ori pe zi la interval de aproximativ 4 ore, doza de noapte fiind omisă. Durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 5 zile, dar în cazul unor infecții severe durata tratamentului poate fi extinsă.

În cazul pacienților imunodeprimați (ex. după transplant de măduvă osoasă) sau a celor cu malabsorbție, doza zilnică poate fi dublată la 400 mg aciclovir de 5 ori pe zi sau poate fi luată în considerație administrarea intravenoasă de aciclovir.

Dozele trebuie administrate cât mai devreme posibil de la debutul infecției; pentru episoadele recurente administrarea este de preferat să se facă în faza prodromală sau la primele apariții ale leziunilor.

##### Tratamentul infecțiilor recurente cu virus Herpes simplex la pacienții imunocompetenți:

Doza zilnică recomandată este de 200 mg aciclovir de 4 ori pe zi la interval de aproximativ 6 ore. Pentru mulți pacienți este mai convenabilă administrarea a 400 mg aciclovir de 2 ori pe zi la interval de aproximativ 12 ore.

Posologia poate fi diminuată la 200 mg aciclovir de 3 ori pe zi la interval de aproximativ 8 ore sau chiar de 2 ori pe zi la interval de 12 ore, cu păstrarea eficacității. Unii pacienți au prezentat recurențe ale infecției la doze de 800 mg aciclovir pe zi.

Tratamentul de lungă durată trebuie întrerupt periodic, la intervale de 6 până la 12 luni, pentru a putea observa posibilele modificări în evoluția naturală a bolii.

##### Tratamentul profilactic al infecțiilor cu virus Herpes simplex la pacienții imunocompromiși:

Doza zilnică recomandată este de 200 mg aciclovir de 4 ori pe zi la interval de aproximativ 6 ore.

La pacienții cu funcția imunitară sever compromisă (ex. după transplantul de măduvă osoasă) sau la pacienții cu malabsorbție, doza poate fi dublată la un comprimat 400 mg de 4 ori pe zi sau poate fi luată în considerație administrarea intravenoasă de aciclovir.

Durata tratamentului profilactic trebuie să fie stabilită în funcție de durata perioadei de risc în care se află pacientul.

##### Tratamentul pacienților cu Herpes zoster și Varicelă:

Doza zilnică recomandată este de 800 mg aciclovir de 5 ori pe zi administrate la interval de aproximativ 4 ore, doza de noapte fiind omisă. Durata tratamentului este de 7 zile.

În cazuri severe la pacienții cu funcție imunitară compromisă (ex. după transplant de măduvă osoasă) sau la pacienții cu malabsorbție, se recomandă administrarea intravenoasă de aciclovir.

Pentru a avea efecte terapeutice optime este recomandată începerea tratamentului cât mai devreme, după debutul infecției. Tratamentul leziunilor cu Herpes zoster este mai eficace dacă inițierea se face cât mai rapid posibil după debutul erupției.

### Copii și adolescenți

#### Tratamentul și profilaxia infecțiilor cu virus Herpes simplex la pacienții imunocompromiși:

Copiii cu vârsta de 2 ani și peste pot primi o doză zilnică ca și pentru adulți (respectiv 200 mg aciclovir de 5 ori pe zi), copiii cu vârsta sub 2 ani trebuie să primească ½ din doza adultului (100 mg aciclovir de 5 ori pe zi).

**Comprimatele de Aciclovir nu sunt potrivite pentru administrarea la copii cu vârsta sub 2 ani de aceea se recomandă administrarea altor forme de aciclovir.**

#### Tratamentul varicelei la copii imunocompromiși:

*Copii cu vârsta de 6 ani și peste:* 800 mg de 4 ori pe zi.

*2-5 ani:* 400 mg de 4 ori pe zi.

*Copii cu vârsta sub 2 ani:* 200 mg de 4 ori pe zi.

Pentru calcularea mai exactă a dozei, doza zilnică recomandată este de 20 mg/kg corp (până la maximum 800 mg) de 4 ori pe zi.

Durata tratamentului este de 5 zile.

Nu există date suficiente privind utilizarea aciclovir pentru profilaxia infecțiilor recurente cu virus *Herpes simplex*, tratamentul infecțiilor cu virus *Herpes zoster* sau tratamentul *Varicelei* în cazul copiilor imunocompetenți.

#### Administrarea la vârstnici

La acești pacienți excreția aciclovirului poate fi diminuată în concordanță cu scăderea clearance-ului creatininei. La vârstnici trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței unei insuficiențe renale iar doza trebuie ajustată în consecință (vezi Administrarea în insuficiența renală). La pacienții vârstnici cărora li se administrează doze orale mari de aciclovir trebuie asigurată o hidratare adecvată.

#### Administrarea în insuficiența renală

Se recomandă precauție în cazul administrării de aciclovir la pacienții cu insuficiență renală.

Trebuie asigurată o hidratare adecvată. În stabilirea tratamentului în infecțiile cu Herpes simplex la pacienții cu insuficiență renală, dozele orale recomandate trebuie să nu determine efecte cumulative peste nivelul de siguranță prestabilit prin administrarea intravenoasă. La pacienții cu infecție cu Herpes simplex și cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 10 ml/min) doza recomandată de aciclovir este de 200 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore.

În tratamentul infecțiilor cu *Herpes zoster* și în tratamentul *varicelei* la pacienții cu funcția imunitară sever compromisă, se recomandă ajustarea dozei la 800 mg de 2 ori pe zi la interval de aproximativ 12 ore (clearance-ul creatininei mai mic de 10 ml/min), și respectiv la 800 mg de 3 ori pe zi la interval de aproximativ 8 ore în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei de 10-25 ml/min).

#### Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi sau după sfărâmare, cu o mică cantitate de apă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la valaciclovir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

*Gradul de hidratare:* trebuie asigurată și menținută o hidratare adecvată la pacienții care primesc doze orale mari de aciclovir (de exemplu în infecția cu *Herpes zoster* 4 g pe zi), pentru a evita riscul toxicității renale. Riscul insuficienței renale este crescut de utilizarea altor medicamente nefrotoxice.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții vârstnici:

Aciclovirul este eliminat pe cale renală, de aceea doza trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Pacienții vârstnici pot prezenta o reducere a funcției renale și, de aceea trebuie luată în considerare reducerea dozelor la acest grup de pacienți. Atât pacienții vârstnici cât și cei cu insuficiență renală, prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse neurologice și de aceea trebuie atent monitorizați pentru identificarea acestor efecte. În general, în cazurile raportate reacțiile au fost reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Administrarea prelungită sau repetată a aciclovirului la pacienți cu funcția imunitară compromisă poate determina selecția tulpinilor virale cu reducerea sensibilității la medicament, ducând la lipsa unui răspuns terapeutic prin continuarea tratamentului. (vezi pct.5.1).

Rezultatele studiilor clinice efectuate până în prezent nu au adus dovezi clare, inechivoce în sprijinul reducerii riscului complicațiilor asociate Varicelei la pacienții cu sistemul imunitar normal tratați cu aciclovir.

Fiecare comprimat de Aciclovir 200 mg conține 213,6 mg lactoză monohidrat. Pacienții cu intoleranță ereditară la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Aciclovirul este eliminat nemodificat prin urină, pe calea secreției active a tubilor renali. Orice medicament administrat concomitent care este eliminat prin același mecanism poate determina creșterea concentrației plasmatică a aciclovirului. Datorită acestui mecanism, probenecidul și cimetidina cresc ASC a aciclovirului și reduc clearance-ul renal al aciclovirului. Similar, administrarea concomitentă de aciclovir cu micofenolat de mofetil, un medicament imunosupresor, administrat la pacienții cu transplant, a determinat creșterea ASC plasmatic al aciclovirului și al metabolitului inactiv al micofenolatului de mofetil. Cu toate acestea nu este necesară ajustarea dozelor datorită indicelui terapeutic mare al aciclovirului.

Un studiu experimental la care au participat cinci subiecți de sex masculin, indică faptul că terapia concomitentă cu aciclovir crește ASC a teofilinei cu aproximativ 50%. Se recomandă determinarea concentrațiilor plasmatică în timpul tratamentului concomitent cu aciclovir.

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

##### Sarcina

Utilizarea aciclovirului trebuie luată în considerare numai în cazul în care balanța beneficiu/risc este pozitivă. După punerea pe piață, înregistrările privind utilizarea aciclovirului în timpul sarcinii a evidențiat rezultatele expunerii femeilor însărcinate la toate formele de aciclovir. Concluziile în urma acestor înregistrări au arătat că defectele congenitale descrise în urma expunerii la aciclovir nu au fost mai numeroase raportat la populația totală și nu s-a putut stabili dacă aceste defecte au avut o cauză comună, specifică.

Administrarea sistemică de aciclovir în cadrul testelor standard internaționale, nu a produs efecte embriotoxice sau teratogene la iepuri, șobolani sau șoareci. La administrarea aciclovirului în cadrul unui test nestandardizat, la șobolani, au fost observate anomalii fetale, dar numai după administrarea subcutanată a unor doze mari care au produs toxicitate maternă. Relevanța clinică a acestor observații este incertă.

##### Alăptarea

După administrarea dozelor de 200 mg aciclovir de 5 ori pe zi, acesta a fost detectat în laptele matern în concentrații de 0,6 până la 4,1 ori față de concentrațiile plasmatică. Aceste concentrații pot expune copilul alăptat la doze de până la 0,3 mg/kg/zi. De aceea, se recomandă precauție în cazul administrării aciclovirului în timpul alăptării.

## Fertilitatea

Nu există informații privind efectul aciclovirului administrat atât pe cale orală cât și intravenoasă asupra fertilității la femei.

În cadrul unui studiu pe 20 bărbați cu cantitate de spermă normală, administrarea aciclovirului pe cale orală la doze până la 1 g pe zi pe o perioadă de maxim șase luni nu s-au semnalat efecte semnificative clinic în ceea ce privește cantitatea de spermă, motilitatea sau morfologia.

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

Trebuie luate în considerare starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale aciclovirului atunci când se analizează capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În plus, efectul negativ privind aceste activități nu poate fi prevăzut ținând cont de proprietățile farmacologice ale substanței active.

## **4.8 Reacții adverse**

Gruparea reacțiilor adverse în funcție de frecvență se bazează pe estimări. Pentru majoritatea reacțiilor adverse nu au fost disponibile date pentru estimarea incidenței. În plus, incidența reacțiilor adverse poate fi diferită funcție de indicația terapeutică.

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).

### Tulburări hematologice și limfatice

*Foarte rare:* anemie, leucopenie, trombocitopenie.

### Tulburări ale sistemului imunitar

*Rare:* anafilaxie.

### Tulburări psihice

*Foarte rare:* agitație, confuzie, halucinații și simptome psihotice.

### Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente:* cefalee, amețeli.

*Foarte rare:* tremor, ataxie, disartrie, convulsii, somnolență, encefalopatie, comă.

Aceste reacții adverse neurologice și psihice sunt în general reversibile și au fost raportate în general la pacienții cu insuficiență renală, sau la doze mai mari decât cele recomandate, sau la pacienți cu alți factori predispozanți (vezi pct. 4.4).

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

*Rare:* dispnee.

### Tulburări gastro-intestinale

*Frecvente:* greață, vărsături, diaree, dureri abdominale.

### Tulburări hepatobiliare

*Rare:* creșterea reversibilă a concentrațiilor plasmatiche de bilirubină și a enzimelor hepatice.

*Foarte rare:* hepatită, icter.

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Frecvente:* prurit, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv fotosensibilitate).

*Mai puțin frecvente:* urticarie, alopecie difuză accelerată.

Acest tip de alopecie este asociat cu diverse tulburări și medicamente sau alte proceduri medicale, relația directă cu administrarea aciclovirului fiind incertă.

*Rare:* angioedem.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

*Rare:* creșterea valorilor plasmaticice ale ureei și creatininei.

*Foarte rare:* insuficiență renală acută, durere renală.

Durerea renală poate fi asociată cu insuficiență renală.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente:* oboseală, febră.

#### 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**

*Semne și simptome:* Aciclovirul este parțial absorbit din tractul gastro-intestinal. Pacienții care au ingerat supradoze de până la 20 g de aciclovir în doză unică, nu au prezentat în general efecte toxice. Supradozajul accidental cu doze repetate de aciclovir administrate pe cale orală, timp de câteva zile a fost asociat cu efecte gastro-intestinale (greață și vărsături) și efecte neurologice (cefalee și confuzie).

Supradozajul după administrarea intravenoasă a aciclovirului a determinat creșterea concentrației plasmaticice de creatinină și uree cu apariția consecutivă a insuficienței renale. Efectele neurologice, incluzând confuzie, halucinații, agitație, convulsii și comă au fost asociate cu supradozajul la administrarea intravenoasă.

*Tratament:* pacienții trebuie atent urmăriți în vederea depistării semnelor de toxicitate. Hemodializa crește semnificativ eliminarea aciclovirului din organism și de aceea poate fi considerată ca o opțiune în gestionarea unui supradozaj simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale cu acțiune directă, Nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori de reverstranscriptază, codul ATC: J05A B01.

#### Mecanism de acțiune

Aciclovir este un nucleotid, derivat sintetic al purinei care este considerat activ față de virusurile umane de tip herpetic (inclusiv virus *Herpes simplex*/ VHS/ de tip I și II și virus *Varicella zoster* /VVZ/) atât *in vitro* cât și *in vivo*.

Pe culturi de celule aciclovir este cel mai activ față de VHS tip I, iar activitatea lui scade în ordinea VHS-2 și VVZ. Acțiunea antivirală este mai selectivă față de acești viruși. Timidin-kinaza (TK) din celulele normale (neinfectate) nu utilizează aciclovirul ca substrat, și de aceea toxicitatea asupra celulelor gazdă de mamifere este scăzută. În celulele infectate cu VHS și VVZ enzima timidin-kinaza convertește aciclovirul într-un compus aciclovir-monofosfat, care este în continuare convertit într-un di- și în final într-un trifosfat de către enzimele celulare. După încorporarea compusului trifosforilat în ADN, aciclovir-trifosfatul interferează cu ADN polimeraza virală și inhibă replicarea ADN-ului viral, cu întreruperea lanțului terminal.

Administrarea prelungită sau repetată a aciclovirului la pacienți cu funcția imunitară sever compromisă poate determina selecția tulpinilor virale cu reducerea sensibilității, ducând la lipsa unui răspuns terapeutic prin continuarea tratamentului. Majoritatea cazurilor izolate clinic cu sensibilitate redusă au fost legate de o

deficiență a TK virale. Au fost raportate cazuri de tulpini cu TK virală sau ADN polimeraza alterate. *In vitro*, expunerea tulpinilor izolate de virusi *Herpes simplex* la aciclovir poate fi relaționată cu o sensibilitate redusă a tulpinilor. Relația dintre determinările *in vitro* a sensibilității tulpinilor VHS izolate și răspunsul clinic la tratamentul cu aciclovir nu este clar.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Aciclovirul este doar parțial absorbit din intestin. Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) la starea de echilibru este de 0,7  $\mu\text{g/ml}$  după o doză de 200 mg aciclovir administrată la interval de 4 ore, iar cea minimă ( $C_{min}$ ) măsurată este de 0,4  $\mu\text{g/ml}$ . La o doză unică de 400 mg și 800 mg aciclovir aceste concentrații sunt:  $C_{max}$  1,2  $\mu\text{g}$  și respectiv 1,8  $\mu\text{g/ml}$  și  $C_{min}$  0,6  $\mu\text{g/ml}$  și respectiv 0,9  $\mu\text{g/ml}$ .

La nou-născuți (cu vârsta între 0-3 luni), la care s-au utilizat doze de 10 mg/kg, administrate prin perfuzie, timp de o oră, la fiecare 8 ore  $C_{max}$  a fost de 61,2 micromoli (13,8 micrograme/ml) și  $C_{min}$  a fost 10,1 micromoli ( 2,3 micrograme/ml). La un grup separat de nou-născuți, la care s-au utilizat 15 mg/kg, la fiecare 8 ore, s-a observat o creștere proporțională cu doza cu o  $C_{max}$  de 83,5 micromoli ( 18,8 micrograme/ml) și  $C_{min}$  de 14,1 micromoli (3,2 micrograme/ml).

### Distribuție

Concentrația aciclovirului în lichidul rahidian este de aproximativ 50% comparativ cu concentrația plasmatică.

Aciclovirul se leagă slab de proteinele plasmaticice (9-33%) și de aceea nu se anticipează interacțiunea cu alte medicamente care se leagă prin competiție de proteinele plasmaticice.

### Metabolizare

Singurul metabolit semnificativ al aciclovirului este 9-carboximetoxi-metilguanina.

### Eliminare

Medicamentul este eliminat în principal sub formă nemodificată, aproximativ 10-15% din doza administrată este eliminată sub formă de metabolit, la nivelul rinichilor. Clearance-ul renal al aciclovirului este semnificativ mai mare decât clearance-ul creatininei, indicând faptul că secreția tubulară, în plus față de filtrarea glomerulară, contribuie la eliminarea renală a medicamentului. După administrarea i.v. timpul de înjumătățire este de 2,9 ore. Prin administrarea aciclovirului la o oră de la administrarea a 1 g probenecid aria de sub curba concentrației plasmaticice a aciclovirului crește cu 40% și timpul de înjumătățire crește cu 18%.

La pacienții vârstnici, clearance-ul plasmatic al aciclovirului scade proporțional cu cel al creatininei, de aceea timpul de înjumătățire al aciclovirului nu are schimbări valorice semnificative.

La pacienții cu insuficiența renală cronică, timpul de înjumătățire la eliminare crește la 19,5 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 5,7 ore în cazul pacienților hemodializați. Hemodializa scade concentrația plasmatică a aciclovirului cu 60% din valoarea inițială.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studii *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că aciclovirul nu are potențial mutagenic și carcinogenic. Rezultatele obținute în testele standard internaționale aplicate au arătat că aciclovirul nu este nici embriotoxic nici teratogenic la șoareci, șobolani și iepuri. Au fost observate anomalii fetale în cadrul unor teste ne-standardizate la șobolani, dar numai la administrarea s.c. a unor doze mari care au fost toxice și pentru mamă. Relevanța clinică a acestor rezultate nu este clară.

Au fost raportate reacții adverse reversibile privind spermatogeneza și o toxicitate globală la șobolani și câini cărora li s-au administrat doze mult mai mari decât cele terapeutice.

Studii pe două generații de șoareci nu au pus în evidență vreun efect asupra fertilității după administrarea orală a aciclovirului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Aciclovir 200 mg comprimate:

Stearat de magneziu

Povidonă

Amidon glicolat de sodiu tip A

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

#### Aciclovir 400 mg comprimate:

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Povidonă

Amidon glicolat de sodiu tip A

Celuloză microcristalină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

#### **Aciclovir 200 mg comprimate**

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 5 comprimate

#### **Aciclovir 400 mg comprimate**

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 5 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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**

7731/2015/01

7732/2015/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2015

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