

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flumazenil Hikma 0,1 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 0,1 mg di flumazenil.
Ogni fiala da 5 ml contiene 0,5 mg di flumazenil.
Ogni fiala da 10 ml contiene 1 mg di flumazenil.

Eccipiente: sodio 3,73 mg / ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione trasparente, incolore
pH 3,5 – 4,6

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flumazenil è indicato per la completa o parziale neutralizzazione degli effetti sedativi centrali delle benzodiazepine. Può essere utilizzato in anestesia e in terapia intensiva nelle seguenti circostanze:

In anestesia

- Per l'eliminazione degli effetti ipnosedativi in anestesia generale indotta e/o mantenuta con benzodiazepine in pazienti ospedalizzati.
- Per la reversione della sedazione da benzodiazepine in procedure diagnostiche e terapeutiche di breve durata in pazienti ambulatoriali e ospedalizzati.
- Per la reversione di reazioni paradossali dovute alle benzodiazepine
- Per la reversione della sedazione cosciente indotta dalle benzodiazepine in bambini con più di un anno di età.

In terapia intensiva

- Per la reversione specifica degli effetti centrali delle benzodiazepine e il ripristino della funzione respiratoria spontanea.
- Nel trattamento del sovradosaggio dovuto unicamente o prevalentemente a benzodiazepine.
- come misura diagnostica nello stato di incoscienza di origine sconosciuta per differenziare tra il coinvolgimento di benzodiazepine, altri medicinali o droghe o danno al cervello.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Anestesia

Il dosaggio iniziale consigliato è di 0,2 mg somministrati per via endovenosa in 15 secondi. Se il livello di coscienza richiesto non è ottenuto entro 60 secondi è possibile iniettare un'ulteriore dose da 0,1 mg ripetuta a intervalli di 60 secondi, fino a un dosaggio massimo di 1,0 mg. Il dosaggio richiesto più frequentemente è compreso tra 0,3 e 0,6 mg, ma può variare in base alle caratteristiche del paziente e alla benzodiazepina utilizzata.

Terapia intensiva

Il dosaggio iniziale consigliato è di 0,3 mg, somministrati per via endovenosa. Se il livello di coscienza richiesto non è ottenuto entro 60 secondi è possibile iniettare un'ulteriore dose da 0,1 mg, ripetuta a intervalli di 60 secondi, fino a un dosaggio massimo di 2 mg o fino al risveglio del paziente.

In caso di sonnolenza può essere utile un'infusione endovenosa di 0,1 – 0,4 mg/ora.

La velocità di infusione deve essere determinata individualmente per ottenere il livello di coscienza desiderato.

Se dopo ripetuti dosaggi non si evidenzia un effetto chiaro sullo stato di coscienza e sulla respirazione è possibile che l'intossicazione non sia dovuta alle benzodiazepine.

L'infusione deve essere interrotta ogni 6 ore per verificare una eventuale risedazione.

Per evitare la comparsa di sintomi da astinenza in pazienti trattati per periodi prolungati con dosi elevate di benzodiazepine in terapia intensiva, il dosaggio del flumazenil deve essere titolato individualmente e l'iniezione deve essere somministrata lentamente (vedere sezione 4.4).

Anziani

In assenza di dati sull'uso del flumazenil in pazienti anziani, è necessario sottolineare che questa popolazione è generalmente più sensibile agli effetti dei medicinali e deve essere trattata con particolare attenzione.

Popolazione pediatrica

Bambini oltre un anno

Per la reversione della sedazione cosciente indotta dalle benzodiazepine in bambini con più di un anno di età, il dosaggio iniziale raccomandato è di 10 microgrammi/kg (fino a 200 microgrammi), somministrato endovena nell'arco di 15 secondi. Se dopo aver atteso ulteriori 45 secondi non si ottiene il livello di coscienza desiderato può essere somministrata un'ulteriore iniezione di 10 microgrammi/kg (fino a 200 microgrammi) e, se necessario, ripetuta a intervalli di 60 secondi (fino ad un massimo di 4 volte), fino a una dose totale massima di 50 microgrammi/kg o 1 mg, in base al dosaggio più basso. Il dosaggio deve essere corretto in base alla risposta del paziente. Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia di somministrazioni ripetute di flumazenil in bambini in caso di risedazione.

Bambini al di sotto di un anno

Sono disponibili poche informazioni sull'uso del flumazenil in bambini al di sotto di un anno. Si consiglia di somministrare il flumazenil a bambini al di sotto di un anno solo se i potenziali benefici per il paziente superano i possibili rischi.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Poiché il flumazenil è principalmente metabolizzato nel fegato, si raccomanda di calcolare attentamente il dosaggio nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non sono richiesti aggiustamenti posologici in pazienti con insufficienza renale.

Modo di somministrazione

Flumazenil Hikma deve essere somministrato per via endovenosa dall'anestesista o da un medico specializzato.

Flumazenil può essere somministrato come iniezione o infusione (per le istruzioni relative alla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere la sezione 6.6).

Flumazenil può essere utilizzato in associazione con altre manovre resuscitative.

Il farmaco è per uso singolo. Flumazenil Hikma deve essere controllato visivamente prima dell'uso e utilizzato solo se la soluzione appare trasparente e priva di particelle.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al flumazenil o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Pazienti trattati con benzodiazepine per il trattamento di condizioni potenzialmente letali (ad es. aumento della pressione intracranica o di uno stato epilettico).
- Nelle intossicazioni miste da benzodiazepine e antidepressivi triciclici e/o tetraciclici in quanto la tossicità degli antidepressivi può essere mascherata dagli effetti protettivi delle benzodiazepine.
In presenza di sintomi autonomici (anticolinergici), neurologici (anomalie motorie) o sintomi cardiovascolari da intossicazione grave da antidepressivi triciclici/tetra ciclici, non usare il Flumazenil per neutralizzare l'effetto delle benzodiazepine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze:

- Il paziente deve essere controllato per un adeguato periodo di tempo (ECG, pulsazioni, ossimetria, vigilanza e altri segni vitali quali frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e pressione sanguigna).
- L'effetto antagonista del Flumazenil è specifico per le benzodiazepine; non ci si attende quindi alcun effetto se il mancato risveglio è causato da altre sostanze.
- Il flumazenil, utilizzato in anestesiologia al termine di un intervento chirurgico, può essere somministrato solo dopo che gli effetti dei rilassanti muscolari ad azione periferica sono completamente spariti.
- L'azione del flumazenil solitamente è più breve di quella delle benzodiazepine e il paziente potrebbe risiedarsi. Per questo motivo deve essere tenuto sotto stretta osservazione, preferibilmente nel reparto di terapia intensiva, fino alla presunta scomparsa degli effetti del flumazenil.
- Nei pazienti a maggior rischio i vantaggi della sedazione con le benzodiazepine devono essere confrontati con gli svantaggi di un risveglio rapido. In alcuni pazienti (ad es. in quelli con problemi cardiaci) il mantenimento di un determinato livello di sedazione può essere preferibile al completo risveglio.
- Si consiglia di evitare l'iniezione rapida di dosaggi elevati di flumazenil (superiori a 1 mg) in pazienti sottoposti a trattamento cronico con benzodiazepine in quanto questo potrebbe indurre la comparsa di sintomi da astinenza.
- Nel caso di pazienti che soffrono di ansia preoperatoria o con una storia pregressa di ansia cronica o episodica, il dosaggio del flumazenil deve essere valutato con attenzione.
- Dopo interventi chirurgici pesanti va preso in considerazione il dolore postoperatorio e può essere preferibile tenere il paziente leggermente sedato.
- Nei pazienti trattati per periodi prolungati con dosaggi elevati di benzodiazepine, i vantaggi legati all'uso del flumazenil devono essere confrontati con il rischio di

insorgenza di sintomi da astinenza. Se i sintomi da astinenza insorgono malgrado un dosaggio accurato è necessario **somministrare tramite lenta iniezione endovena** una dose titolata individualmente di diazepam 5 mg o midazolam 5 mg.

- L'uso dell'antagonista non è consigliato in pazienti affetti da epilessia trattati con benzodiazepine per periodi prolungati. Sebbene il flumazenil abbia effetti intrinseci antiepilettici, l'effetto antagonista improvviso può indurre convulsioni in pazienti affetti da epilessia.
- E' necessario porre particolare attenzione nell'utilizzare il flumazenil in caso di sovradosaggio causato da mix di farmaci. In particolare in caso di intossicazione con benzodiazepine e antidepressivi triciclici, alcuni effetti tossici come convulsioni e aritmie cardiache, causate da questi antidepressivi triciclici ma che emergono meno prontamente in caso di somministrazione concomitante con benzodiazepine, sono esacerbate in caso di somministrazione di flumazenil.
- I pazienti che hanno ricevuto Flumazenil per antagonizzare gli effetti delle benzodiazepine devono essere monitorati per eventuale risedazione, depressione respiratoria, o altri effetti residui delle benzodiazepine per un periodo adeguato in base alla dose ed alla durata dell'effetto della benzodiazepina utilizzata. Poiché i pazienti con insufficienza epatica di base possono manifestare effetti ritardati come precedentemente descritto, può essere richiesto un periodo più esteso di osservazione.
- Il flumazenil è sconsigliato nel trattamento della dipendenza da benzodiazepine o per il trattamento della sindrome da astinenza da benzodiazepine, quando le stesse sono utilizzate per periodi prolungati.

Precauzioni

- In pazienti con grave danno cerebrale (e/o pressione intracranica instabile) che ricevono flumazenil per reversione degli effetti delle benzodiazepine, può svilupparsi una aumentata pressione intracranica.
- Sono stati segnalati attacchi di panico dopo l'uso di flumazenil in pazienti con un precedente storico di disturbi di panico.

Popolazione pediatrica

Data la potenziale risedazione e depressione respiratoria i bambini precedentemente sedati con midazolam devono essere monitorati per almeno 2 ore dopo la somministrazione di flumazenil. Nel caso di altre benzodiazepine di sedazione, il tempo di monitoraggio deve essere aggiustato a seconda del tempo atteso di durata.

L'uso nei bambini per indicazioni diverse dalla reversione dalla sedazione di coscienza non è raccomandato poiché non ci sono studi controllati disponibili. Lo stesso si applica ai bambini al di sotto dell'anno di età.

A meno che non siano disponibili dati sufficienti il flumazenil non deve essere usato nei bambini di 1 anno o più giovani a meno che il rischio per il paziente (specialmente in caso di accidentale sovradosaggio) non sia stato valutato contro i vantaggi della terapia.

Questo medicinale contiene approssimativamente 3.73mg di sodio per ml di soluzione di flumazenil per iniezione. Questo valore deve essere preso in considerazione da pazienti in dieta sodio controllata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il flumazenil neutralizza gli effetti centrali delle benzodiazepine attraverso un'interazione competitiva a livello del recettore. Inoltre, il farmaco può neutralizzare anche gli effetti di agonisti diversi dalla benzodiazepina che agiscono attraverso il recettore della benzodiazepina (ad es. il zopiclone, la triazolopiridazina e altri). Tuttavia, il flumazenil non blocca l'effetto dei medicinali che non utilizzano questa via. Non è stata osservata alcuna interazione con altri depressivi del sistema nervoso centrale. Il profilo farmacocinetico delle benzodiazepine non è influenzato dall'antagonista Flumazenil. Particolare attenzione deve essere prestata quando si utilizza il flumazenil in casi di sovradosaggio in quanto gli effetti tossici degli altri medicinali

psicotropici assunti contemporaneamente (in modo particolare degli antidepressivi triciclici) possono aumentare con la riduzione dell'effetto della benzodiazepina.

Non sono state osservate variazioni nei profili farmacocinetici del flumazenil somministrato in associazione con le benzodiazepine midazolam, flunitrazepam e lormetazepam. Il flumazenil non influenza i profili farmacocinetici di queste benzodiazepine.

Non c'è alcuna interazione farmacocinetica tra etanolo e Flumazenil.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Sebbene gli studi condotti sugli animali non abbiano evidenziato alcuna tossicità o teratogenicità embrionale, il potenziale rischio sugli embrioni umani legato all'uso del flumazenil in gravidanza non è ancora stato determinato (vedi sezione 5.3). Di conseguenza, si consiglia di utilizzare il flumazenil in gravidanza solo se il possibile beneficio per la paziente è superiore ai potenziali rischi per il feto.

Non è noto se il flumazenil venga escreto nel latte umano. Si consiglia di interrompere l'allattamento per 24 ore in caso di utilizzo di flumazenil.

L'uso del flumazenil in gravidanza e durante l'allattamento non è controindicato in situazioni di emergenza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti trattati con flumazenil per neutralizzare gli effetti della sedazione da benzodiazepine devono essere avvertiti di non guidare, usare macchinari o intraprendere altre attività che richiedono uno sforzo fisico o mentale per almeno 24 ore, in quanto l'effetto delle benzodiazepine potrebbe ricomparire.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati segnalati gli eventi avversi sotto elencati. Gli eventi avversi generalmente scompaiono rapidamente senza il bisogno di trattamento particolare.

Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

Molto rari ($<1/10.000$), non noti (non possono essere definiti sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi	Non noti
Disturbi psichiatrici	Ansia, paura a seguito di iniezione rapida, generalmente non richiede trattamento.	Non comuni
	Sintomi da astinenza (per esempio, agitazione, ansia, labilità emotiva, confusione, distorsioni sensoriali), a seguito di una rapida iniezione di dosi di 1 mg o più nei pazienti con esposizione ad alte dosi e / o esposizione a lungo termine alle benzodiazepine che terminano in qualsiasi momento entro le	Non noti

	settimane precedenti la somministrazione di Flumazenil (vedere paragrafo 4.4); attacchi di panico (in pazienti con un pregresso di reazioni di panico); anomalo pianto, agitazione, reazioni aggressive (il profilo degli effetti collaterali nei bambini è generalmente simile a quello degli adulti. Quando Flumazenil è stato utilizzato per l'inversione di sedazione cosciente, sono stati riportati pianto insolito, agitazione e reazioni aggressive).	
Patologie del sistema nervoso	Attacchi; in particolare in pazienti noti per soffrire di epilessia o grave compromissione epatica, prevalentemente dopo un trattamento prolungato con benzodiazepine o in caso di overdose da miscela di farmaci (vedere paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie cardiache	Palpitazioni a seguito di rapida iniezione, generalmente non richiedono trattamento	Non comuni
Patologie vascolari	Aumento transitorio della pressione sanguigna (al risveglio)	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito durante l'uso post-operatorio, in particolare se sono stati usati oppiacei	Comuni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Arrossamento	Non noti
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi a seguito di rapida iniezione, generalmente non richiedono trattamento	Non nota

Nei pazienti trattati per periodi prolungati con benzodiazepine il flumazenil può indurre la comparsa di sintomi da astinenza quali: tensione, agitazione, ansia, confusione, allucinazioni, tremore e convulsioni.

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo degli effetti indesiderati nei bambini non differisce molto da quello degli adulti. Quando il flumazenil è stato somministrato per neutralizzare la sedazione cosciente sono stati notati fenomeni di pianto anomalo, agitazione e reazioni aggressive.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio da mix di farmaci, in particolare con antidepressivi triciclici, gli effetti tossici (come convulsioni e disritmie cardiache) possono emergere con l'antagonismo degli effetti delle benzodiazepine provenienti dal Flumazenil.

Esiste un'esperienza molto limitata di sovradosaggio acuto con Flumazenil nell'uomo.

Non esiste antidoto specifico per il sovradosaggio causato da Flumazenil. Il trattamento dovrebbe consistere in misure generali di supporto incluso monitoraggio dei segni vitali ed osservazione dello stato clinico del paziente.

Anche quando il farmaco è somministrato per via endovenosa a dosi di 100 mg, non sono stati osservati sintomi riconducibili al sovradosaggio da flumazenil.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidoti.

Codice ATC: V03A B25

Il flumazenil, un'imidazobenzodiazepina, è un'antagonista della benzodiazepine che, grazie ad una interazione competitiva, blocca gli effetti delle sostanze che agiscono attraverso il recettore della benzodiazepina. È stata riportata la neutralizzazione delle reazioni paradossali delle benzodiazepine.

In base ai risultati ottenuti con esperimenti condotti su animali, gli effetti di sostanze che non agiscono attraverso il recettore della benzodiazepina (quali i barbiturici, farmaci GABA-mimetici e gli agonisti del recettore dell'adenosina), non sono bloccati dal flumazenil. Agonisti non-benzodiazepinici, quali i ciclopirroloni (zopiclon) e le triazolopiridazine, sono bloccati dal flumazenil. Gli effetti ipnosedativi delle benzodiazepine sono bloccati rapidamente (entro 1-2 minuti) dopo la somministrazione endovenosa. A causa delle differenze nel tempo di eliminazione tra l'agonista e l'antagonista, l'effetto può ricomparire dopo diverse ore. Il flumazenil ha potenzialmente un debole effetto agonista e anticonvulsivo. Il farmaco ha indotto sintomi di astinenza, comprese convulsioni, in animali trattati per periodi prolungati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il flumazenil è una base debolmente lipofila. Il 50% circa del flumazenil è legato a proteine plasmatiche; di questo due terzi è legato all'albumina. Il flumazenil è estensivamente suddiviso negli spazi extravascolari. Durante la fase di distribuzione, la concentrazione plasmatica del flumazenil si riduce con una emivita di 4-15 minuti. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario (V_{ss}) è 0,9 – 1,1 l/kg.

Biotrasformazione

Il flumazenil è eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. Il metabolita dell'acido carbossilico ritrovato nel plasma (in forma libera) e nelle urine (in forma libera e coniugata) è risultato essere il metabolita più importante.

Nei test farmacologici questo metabolita è risultato non attivo come agonista o antagonista delle benzodiazepine.

Eliminazione

Solo minime tracce di flumazenil non modificato sono state ritrovate nelle urine. Ciò indica una completa degradazione metabolica del principio attivo nell'organismo. Il medicinale radiomarcato è completamente eliminato entro 72 ore, con il 90 - 95 % della radioattività che appare nelle urine e il 5 - 10 % nelle feci. L'eliminazione è rapida, come mostrato dalla breve emivita di 40 - 80 minuti. La clearance plasmatica totale del flumazenil è compresa tra 0,8 e 1,0 l/ora/kg e può essere attribuita quasi completamente al metabolismo epatico.

La farmacocinetica del flumazenil è proporzionale al dosaggio entro l'intervallo posologico terapeutico e fino a 100 mg.

L'assunzione di cibo durante l'infusione endovenosa del flumazenil fa aumentare del 50% la clearance, probabilmente a causa dell'aumento postprandiale nella perfusione epatica.

Farmacocinetica in particolari gruppi di pazienti

Anziani

La farmacocinetica del flumazenil negli anziani è simile a quella rilevata nei giovani adulti.

Pazienti con insufficienza epatica

In pazienti affetti da insufficienza epatica da moderata a grave l'emivita del flumazenil aumenta (tra il 70 e il 210 %) e la clearance totale è inferiore (tra il 57 e il 74 %) rispetto ai volontari sani normali.

Pazienti con insufficienza renale

La farmacocinetica del flumazenil non differisce in pazienti con insufficienza renale o in pazienti sottoposti a emodialisi rispetto ai volontari sani normali.

Popolazione pediatrica

L'emivita di eliminazione nei bambini oltre ad 1 anno è più breve e variabile rispetto all'adulto, essendo di circa 40 minuti in un intervallo compreso tra 20 e 75 minuti. La clearance e il volume di distribuzione, ponderati per il peso corporeo, sono simili a quelli rilevati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Un'esposizione tardiva prenatale e pre e postnatale al flumazenil ha indotto alterazioni del comportamento e un aumento della densità del recettore ippocampale delle benzodiazepine nella prole del ratto. L'effetto di questi risultati non è considerato rilevante se il prodotto è utilizzato per un periodo molto breve, così come indicato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Edetato bisodico

Acido acetico glaciale

Cloruro di sodio

Acido cloridrico 36% per la regolazione del pH

Idrossido di sodio per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con medicinali diversi da quelli indicati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità dopo l'apertura della confezione:
il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

Periodo di validità dopo la diluizione del prodotto:
Non refrigerare
è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica del prodotto in uso per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni precedenti all'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatole di cartone contenenti 5 o 50 (10x5) fiale (di vetro incolore Tipo I) contenenti 5 ml di soluzione iniettabile.

Scatole di cartone contenenti 5 o 50 (10x5) fiale (di vetro incolore Tipo I) contenenti 10 ml di soluzione iniettabile.

Non tutte le confezioni sono commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Se il flumazenil è utilizzato come infusione, deve essere diluito prima dell'uso. Il flumazenil deve essere diluito solo con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 % p/v) o con una soluzione di destrosio 50 mg/ml (5 %). La compatibilità tra il flumazenil e altre soluzioni iniettabili non è ancora stata stabilita.

Le soluzioni per infusione endovenosa devono essere eliminate dopo 24 ore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

Tel.: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040279010; 040279022; 040279046; 040279034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco