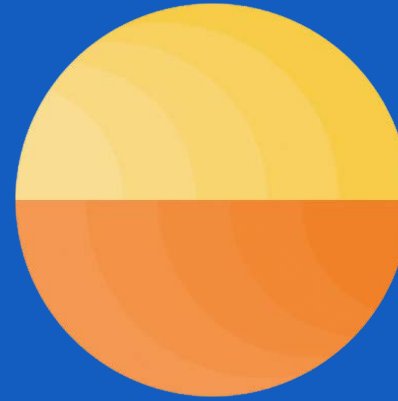


Prof. Dr. Roxana Maria Nemeș

Medic primar, pneumologie

Medic specialist, pediatrie

Institutul de Pneumoftiziologie “Marius Nasta”



**Managementul altor infecții virale in contextul
pandemiei Covid-19**

Infectiile virale de tract respirator

 **ISOPRINOSINE®**

Întrebare

- variante multiple de răspuns.

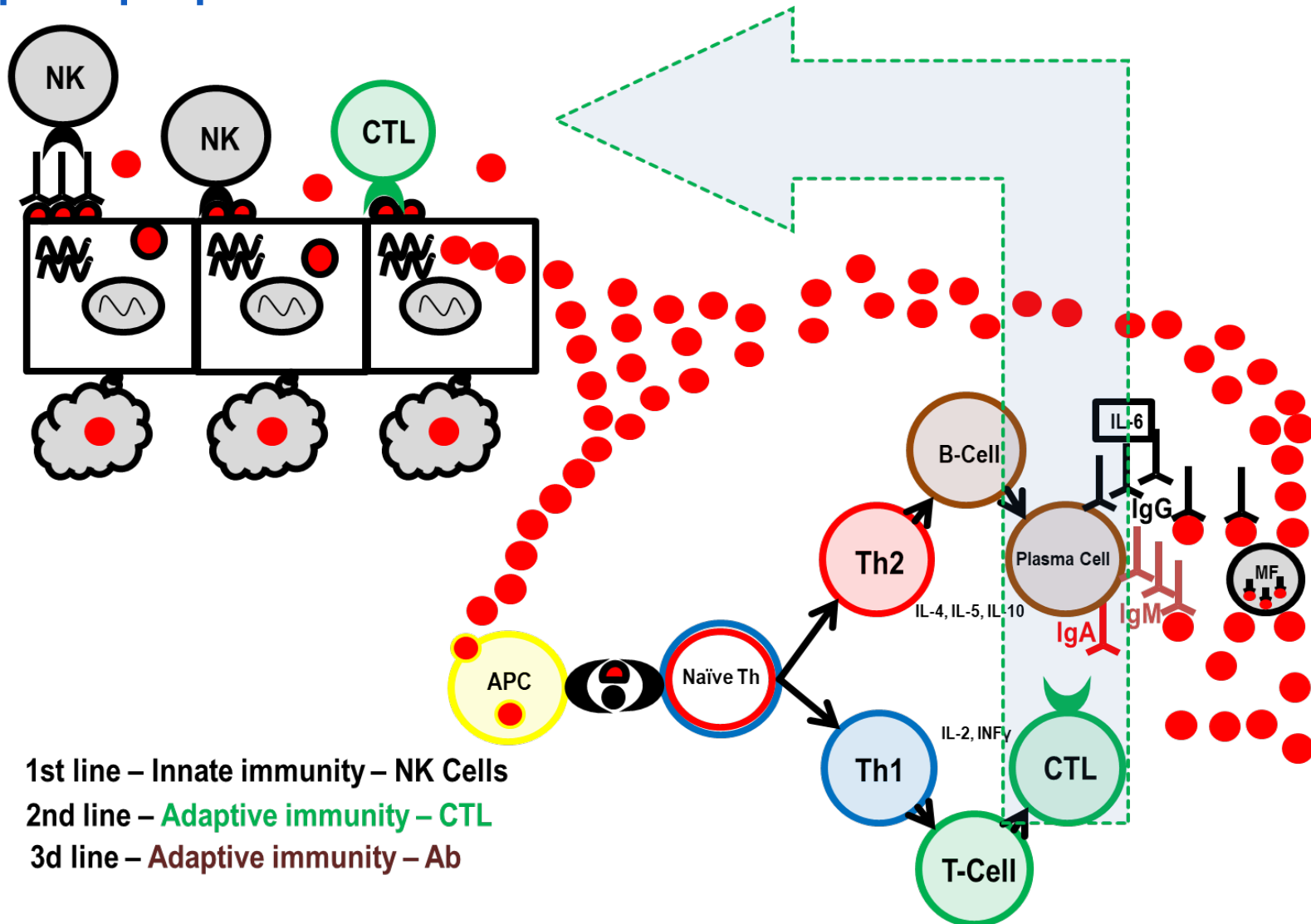
RĂSPUNSUL IMUN LA INFECȚIILE VIRALE

ASPECTE TEORETICE

- **Imunitatea antivirală la nivelul corpului uman**
 - se bazează pe imunitatea celulară citotoxică
- **Imunitatea naturală – bazată pe acțiunea celulelor Natural Killer**
 - menține virusul la nivel intracelular până la activarea imunității adaptive
- **Imunitatea dobândită – LTC* + Ac**
 - LTC + Ig – aglutinare + opsonizare și fagocitoză
- **Protecție pe termen lung – Bazată pe memoria imună**
 - Memorie periferică și centrală
 - Activarea memoriei celulelor T necesită 14 zile = perioadă mai lungă de incubație = o mai bună apărare și protecție (VHB)

RĂSPUNSUL IMUN LA INFECȚIILE VIRALE (1/2)

Bazat în principal pe imunitatea celulară



1st line – Innate immunity – NK Cells
2nd line – Adaptive immunity – CTL
3rd line – Adaptive immunity – Ab

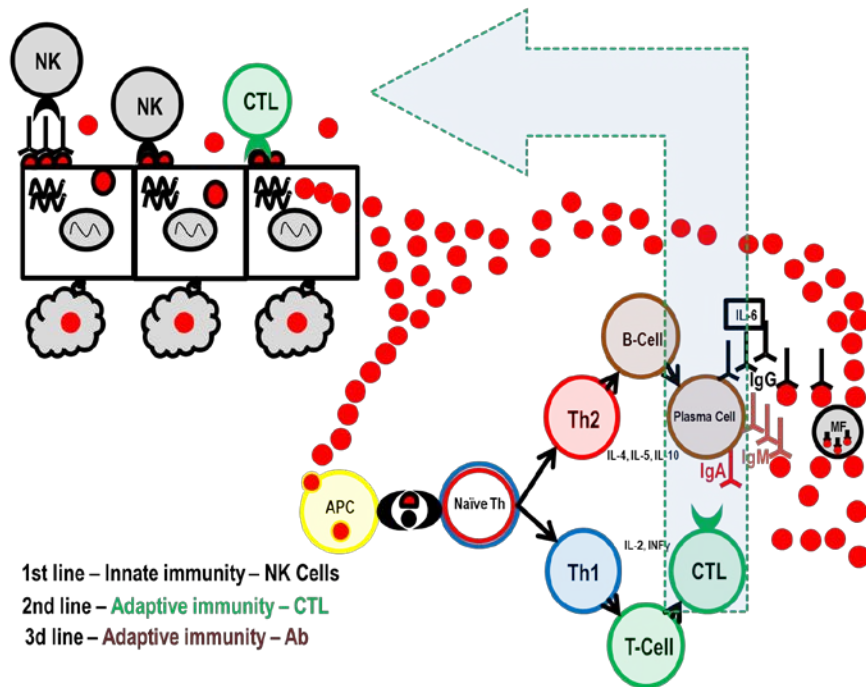
RĂSPUNSUL IMUN LA INFECȚIILE VIRALE (2/2)

Bazat în principal pe imunitatea celulară

- **PRIMA LINIE DE APĂRARE – IMUNITATE NATURALĂ**
Celulele Natural Killer (NK)
- **Prezentare de antigen – CPA**
Celule prezentatoare de antigen
- **A DOUA LINIE DE APĂRARE (I) – IMUNITATE DOBÂNDITĂ**
LTC – Limfocitele-T Citotoxice
- **A DOUA LINIE DE APĂRARE (II) – IMUNITATE DOBÂNDITĂ**
Ac – Producția de anticorpi (limfocitele-B)

CELULELE NATURAL KILLER (cNK)

ROLUL CHEIE AL cNK ÎN PROTECȚIA ÎMPOTRIVA VIRUSURILOR

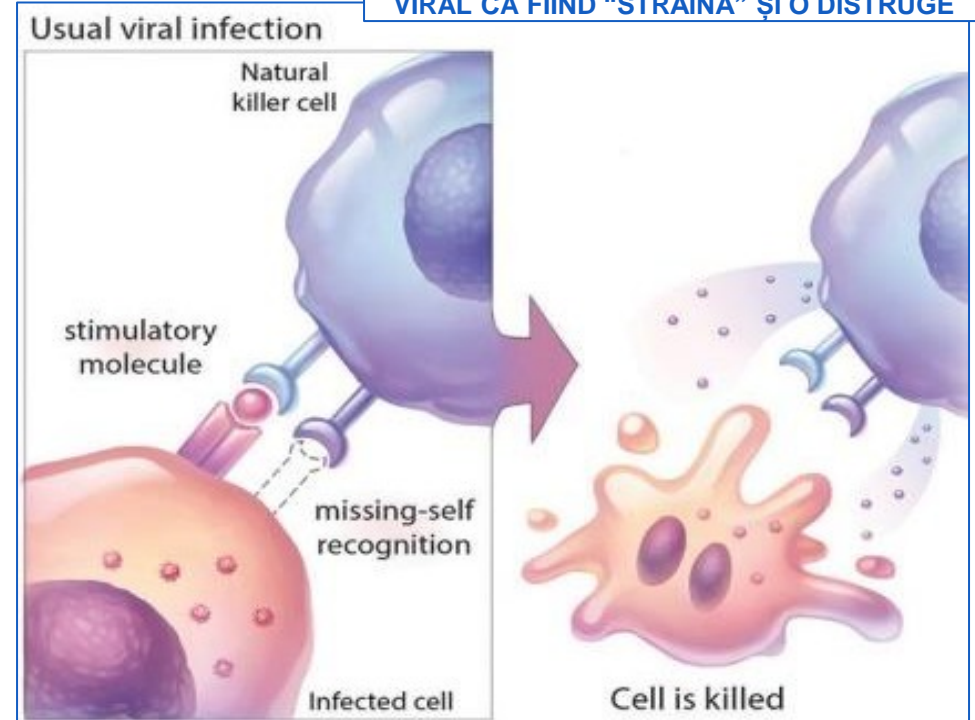
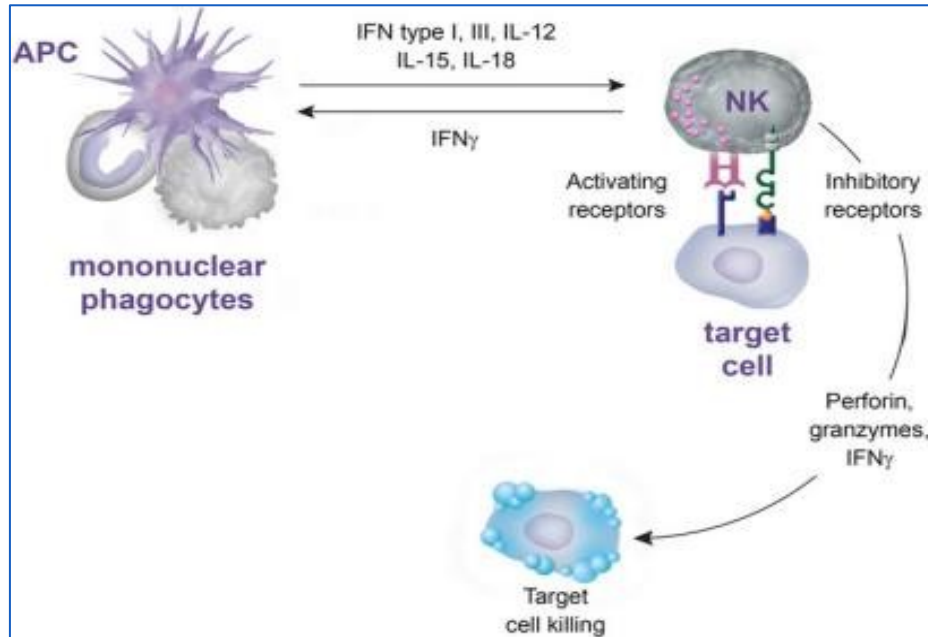


- Tipul de limfocit citotoxic este esențial pentru **sistemul imun nativ**
- Asigură un **răspuns rapid** împotriva celulelor infectate viral, acționând la aproximativ 3 zile de la infecție
- **Sunt unice** – au abilitatea de a recunoaște celulele infectate în absența anticorpilor și a complexului major de histocompatibilitate (CMH)
- Reacție imună mai **rapidă** decât calea CMH

CELULELE NATURAL KILLER (cNK)

ROLUL CHEIE ÎN PROTECȚIA ANTIVIRALĂ

CELULA NK IDENTIFICĂ O CELULĂ INFECTATĂ VIRAL CA FIIND "STRĂINĂ" ȘI O DISTRUGE



Scenariu – Începutul infecției – Virusul se află preponderent în interiorul celulei infectate

PRINCIPALELE FUNCȚII ALE CELULELOR NK INCLUD:

- **ACTIVITATE CITOTOXICĂ – cNK distruge celula infectată viral prin:**
 - **Mediatori citotoxici – stocați în compartimente numite granule:**
 - **Perforine – proteine care creează pori în membrana celulară**
 - **Granzimele – intră în celula infectată prin porii făcuți de perforine – duc la moarte celulară programată (apoptoză)**
- **SECREȚIE DE CITOKINE – cNK - IFN γ – activează celulele macrofage, celulele-T și celulele dendritice**

LIMFOCITELE-T CITOTOXICE (LTC)

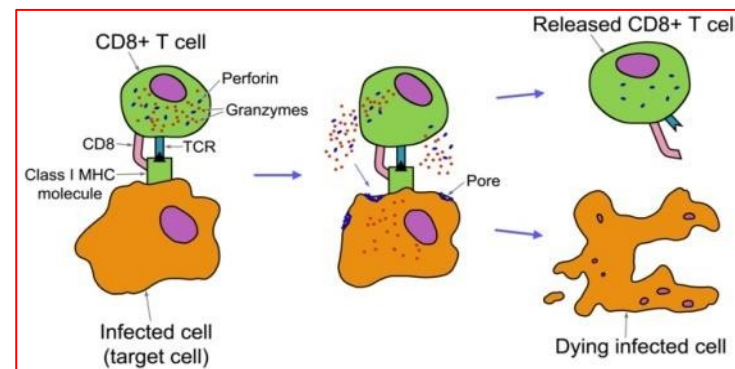
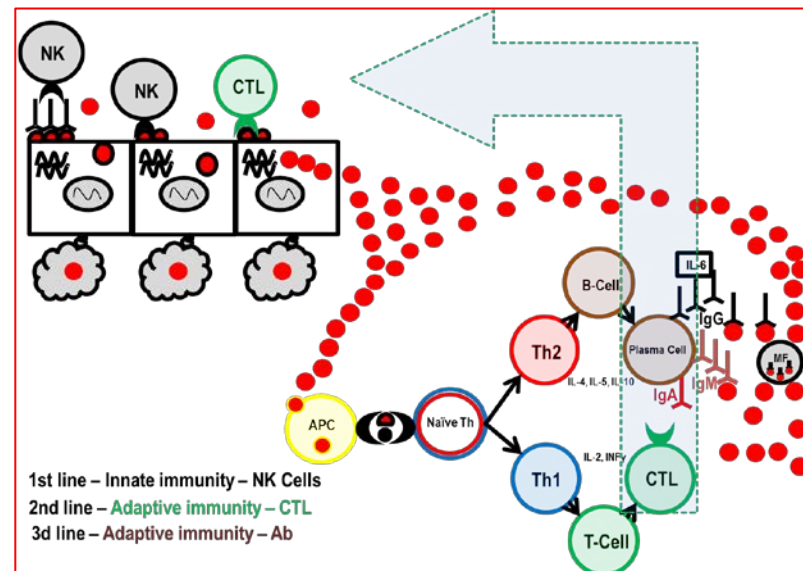
ROLUL CHEIE AL LTC ÎN PROTECȚIA ANTIVIRALĂ

Scenariu – Începutul infecției – Virusul se află preponderent în interiorul celulei infectate

LTC au receptori diferiți, dar factorii citotoxici sunt aceiași ca în cazul cNK

ACTIVITATE CITOTOXICĂ - LTC distrug celula infectată viral

SECREȚIE DE CITOKINE – LTC - TNF- α + IFN- γ – activează celulele macrofage, activează macrofage, celulele-T și celulele dendritice



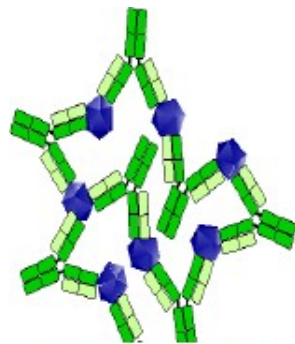
RĂSPUNSUL IMUN LA INFECȚIILE VIRALE

ULTIMA LINIE DE APĂRARE – IMUNITATE DOBÂNDITĂ – ANTICORPII (Ac)

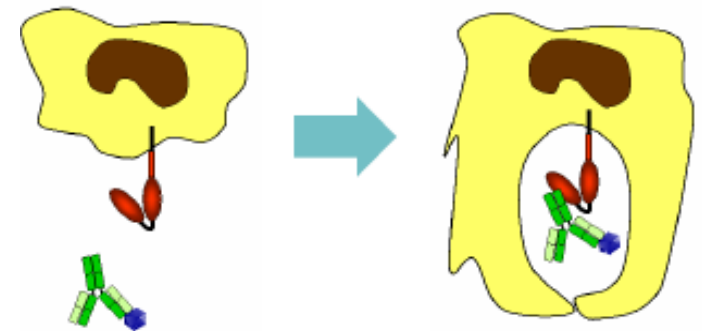
Virusul se află preponderent în exteriorul celulelor infectate

Ac – mecanisme de acțiune:

- Neutralizare
- Aglutinare
- Fagocitoză
- Activarea sistemelor complementare



Agglutination of virus particles by antibodies



Antibody mediated triggering of phagocytosis

DE CE ISOPRINOSINE STIMULEAZĂ SISTEMUL IMUNITAR?

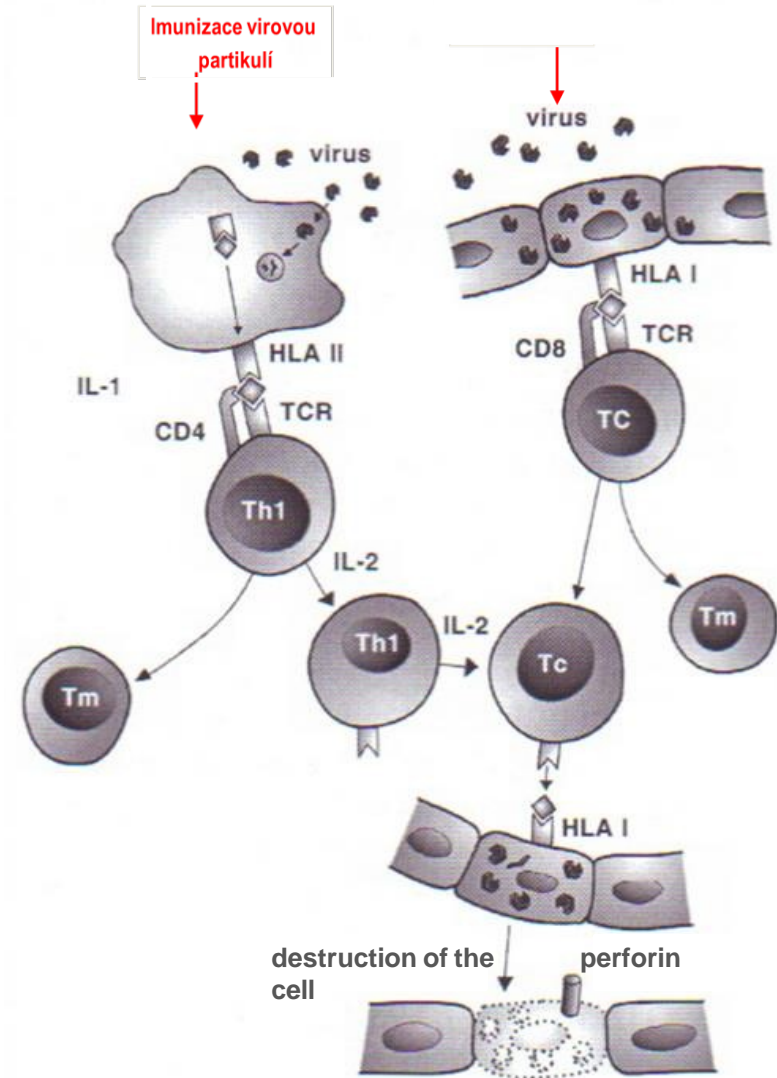
ACȚIUNE IMUNOMODULATORIE

- PROLIFERAREA LIMFOCITELOR
- PRODUCȚIA DE CITOKINE
 - Răspuns celular de tip Th1 (IL-1, IL-2, IFN γ)
- CITOTOXICITATE
 - Celule NK cell + LTC

ISOPRINOSINE

MECANISM ANTIVIRAL INDIRECT ȘI IMUNOMODULATOR

- Nivelul celulelor NK cells crește la 1,5 ore de la administrarea tratamentului
- Nivel dublu de cNK după cel mult 5 zile de tratament
- Beneficii în condiții asociate cu infecțiile virale și atunci când performanța imună este posibil compromisă



ISOPRINOSINE

MECANISM ANTIVIRAL INDIRECT ȘI IMUNOMODULATOR

Indicat pentru **tratamentul deprimării imunității sau disfuncției imunitare mediate celular** și simptomatologiei clinice asociate cu:

- **infecții respiratorii virale, primare și secundare, stări imunodepresive, gripă**
- infecții cauzate de virusuri herpes: virus Herpes simplex tip 1 și 2, virusul varicelo-zosterian
- infecții cauzate de citomegalovirus și virusul Epstein-Barr
- condiloame genitale (condyloma acuminata) – ca monoterapie sau ca adjuvant la procedeele convenționale topice sau chirurgicale
- tratament adjuvant în infecții cutaneo-mucoase, vulvo-vaginale sau endocervicale provocate de papilomavirus uman (HPV)
- hepatită virală
- varicelă severă sau complicată
- rubeolă severă sau complicată
- panencefalită sclerozantă subacută

ISOPRINOSINE

INOSINĂ ACEDO BEN DIMEPRANOL

EFFECTUL ASUPRA SISTEMULUI IMUNITAR

Demonstrat în studii clinice

ISOPRINOSINE

ȘI INFECȚIILE VIRALE ACUTE DE TRACT RESPIRATOR

Studiu clinic EWO-ISO-2014 / 1-

Obiectiv: Compararea eficacității și siguranței **Inosină**

Acedoben Dimepranol vs Placebo la pacienți diagnosticați clinic cu **infecție virală respiratorie acută***

Pacienți înrolați: 463

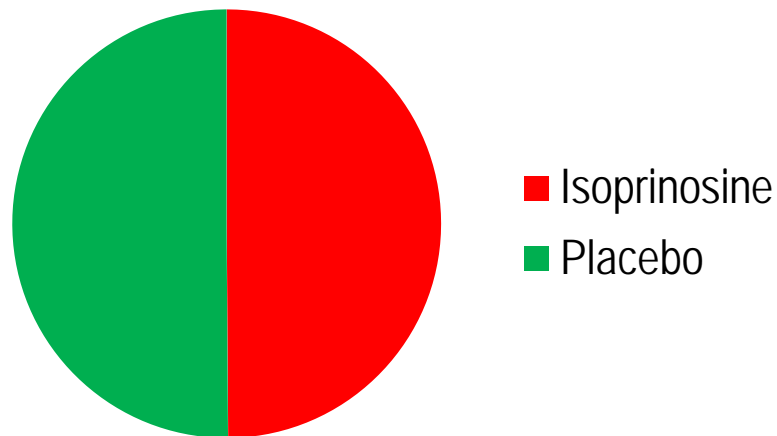
Caracteristici studiu: randomizat, dublu-orb, multicentric

Semnificativ statistic: $p = 0,018$

** Febră + simptome generale + simptome respiratorii*

INFORMAȚII PACIENȚI ÎNROLAȚI

- Studiul a inclus **463 pacienți** adulți
- Divizați aleator în două grupuri
- **Grupul 1 tratați cu inosină acedoben dimepranol (n = 231)**
- **Grupul 2 tratați cu placebo (n = 232)**
- Pacienți non-obezi (IMC < 30 kg/m²)



CONCLUZIILE STUDIULUI

- **Eficacitate superioară a inosină acedoben dimepranol** comparativ cu placebo
- **Remitere mai rapidă a simptomelor** (cu 2-3 zile) la pacienții tratați cu inosină acedoben dimepranol
- **Profil de siguranță** foarte bun, **demonstrat** la administrarea în infecții virale respiratorii acute

ISOPRINOSINE (Inosine pranobex -IP)

Efectul mecanismului dublu de acțiune în infecțiile respiratorii virale

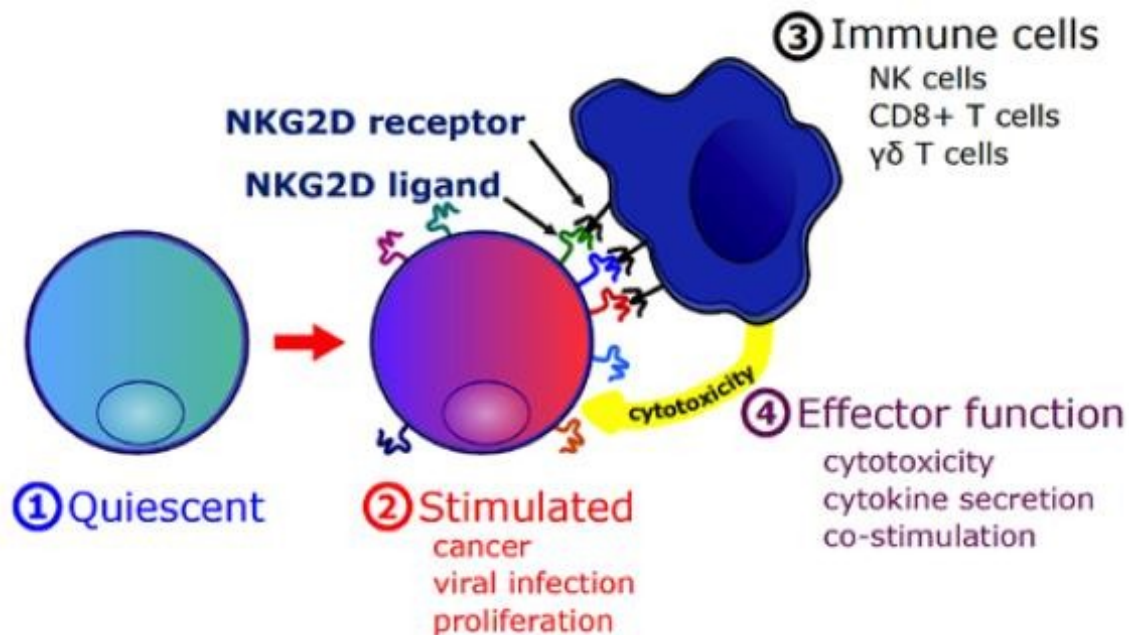
Efect imunomodulator dovedit în stimularea apărării antivirale ¹⁻³	<ul style="list-style-type: none">• Efect pozitiv asupra sistemului imunitar nativ (nonspecific) și dobândită (specifică).¹• Un răspuns imunitar deficitar (pacienți imunosupresați) poate fi recuperat → efect de durată asupra infecțiilor virale.¹
Reduce simptomele și durata infecției respiratorii virale acute (IRVA) ⁴	<ul style="list-style-type: none">• În cazul IRVA – IP poate ajuta la restabilirea bunei funcționări a sistemului imunitar, reducând semnificativ simptomatologia, inclusiv durata acestora, în special la pacienții sub 50 de ani.⁴
Prevenirea recurențelor ^{5,6}	<ul style="list-style-type: none">• Cu IP, recurențele anuale ale infecțiilor respiratorii virale au scăzut cu 81,2%.⁵• Administrarea IP în tratamente repetate, a condus la o reducere semnificativă a frecvenței de apariție a IRVA.⁶
IP are un profil de siguranță bine stabilit ^{5,7}	<ul style="list-style-type: none">• IP este bine tolerat și a demonstrat un bun profil de siguranță atât în studiile clinice cât și în practica medicală.^{5,7}

01. Sliva J, Pantartzis CN, Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. Adv Ther. 2019;36(8):1878-1905. doi:10.1007/s12325-019-00995-6 02. Rumel Ahmed S, Newman AS, O'Daly J, Duffy S, Grafton G, Brady CA, John Curnow S, Barnes NM, Gordon J. Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications. Int Immunopharmacol. 2017 Jan;42:108-114. doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.023. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27912146. 03. McCarthy MT, Lin D, Soga T, Adam J, O'Callaghan CA. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. Eur J Immunol. 2020 Jan;50(1):130-137. doi: 10.1002/eji.201847948. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31434164; PMCID: PMC6972573. 04. Beran J, Šaláková E, Špaňáková M; ISOPRINOSINE® Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016 Nov 7;16(1):648. doi: 10.1186/s12879-016-1965-5. PMID: 27821093; PMCID: PMC5100179. 05. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A, Derentowicz P, Siwinska-Golebiowska. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children. Polish J of Food and Nutrition Sciences. 2004;13(54):SI2:33-36 06. Osidak LV, Obratsova EV. The results of studying of inclusion of Inosine Pranobex into the therapy of acute respiratory viral infections in children. Healthcare Professional. 2012;10

CELULELE NATURAL KILLER RECEPTORII NKG2D ȘI LIGANZII SĂI

**CITOTOXICITATEA ȘI
INOSINĂ ACEDOBEN DIMEPRANOL**

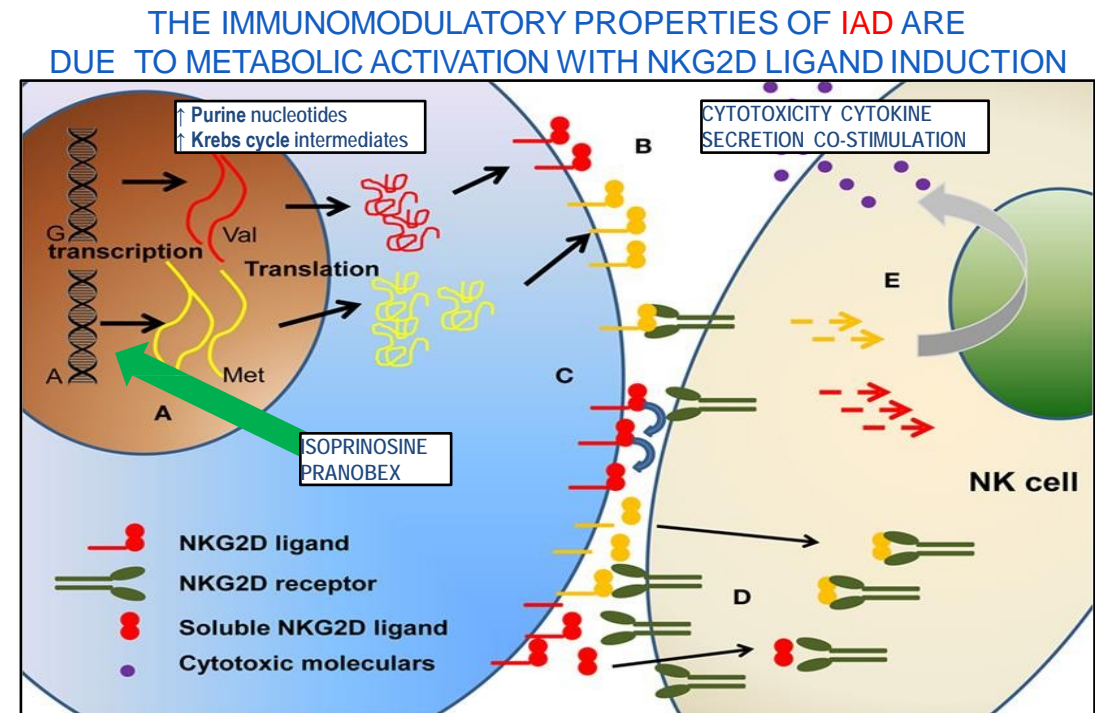
RECEPTORII ȘI LIGANZII NKG2D



- Liganzii NKG2D nu se exprimă în celule sănătoase
- Expresia liganzilor NKG2D poate fi indusă de infecția virală
- NKG2D este un receptor activator exprimat predominant pe celulele NK, celulele T și celulele T NK
- Legătura dintre receptorii NKG2D de pe cNK și liganzii de pe celulele țintă, poate duce la citotoxicitate, secreție de citokine, sau co-stimulare

Inosină Acedoben Dimepranol stimulează citotoxicitatea celulelor NK prin inducerea **activării metabolice** și **exprimarea liganzilor NKG2D**

- Este dovedit că sinteza sporită de nucleotide purinice, controlează exprimarea liganzilor NKG2D.
- Inosină acedoben dimepranol determină o **creștere** a concentrației de **nucleotide purinice** intracelulare, a intermediarilor ciclului de **acid tricarboxilic (TCA)** și **inducția liganzilor NKG2D**
- **Proprietățile imunomodulatoare ale IAD se datorează activării metabolice cu inducția ligandului NKG2D**



CONCLUZII

ISOPRINOSINE ÎN TRATAREA INFECȚIILOR VIRALE

ÎMBUNĂȚEȘTE ETAPELE INIȚIALE ALE APĂRĂRII ANTIVIRALE A SISTEMULUI IMUNITAR

- Crește rapid populația celulelor NK cells prin Granzime și Perforine
- Activare metabolică + inducția de liganzi NKG2D la nivelul celulelor infectate
- Legătura dintre receptorii NKG2D receptor de la nivelul celulelor NK și liganzii de pe celulele țintă duce la citotoxicitate, secreția de citokine și co-stimulare

Inosină acedoben dimepranol

mecanism de acțiune

→ efect antiviral indirect: inhibă replicarea virală fără afectarea celulei gazdă și fără dezvoltarea de tulpini rezistente

→ efect imunostimulator

- normalizarea imunității mediate celular
- stimularea răspunsului imun umoral

infecția acută
infecția cronică
recurențe

! efectul terapeutic depinde de severitatea afecțiunii și faza în care se administrează (eficiență crescută dacă se începe administrarea la apariția simptomelor clinice)

Isoprinosine®



Doze și mod de administrare:

Doza se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de gravitatea afecțiunii.

Doza zilnică trebuie divizată în (3-4) doze administrate la intervale regulate.

Adulți:

Plic: 1 plic, de 3-4 ori / zi (50 mg/kgc/zi, 3g/zi – max. 4g/zi, în 3-4 doze)

Comprimate: 50-100 mg/kgc/zi (3g/zi - maxim 4 g/zi) în 3-4 prize;

Sirop: 20 ml de sirop de 3-4 ori/zi (50 mg/kgc/zi, 3g/zi – max. 4g/zi, în 3-4 doze)

Copii și adolescenți:

50mg/kgc/zi, maxim 4g/zi, în 3-4 doze egal spațiate de-a lungul zilei;

Sirop: 1ml/kgc/zi; copii cu vârsta > 1 an

Plic: copii cu vârsta > 1 an

Comprimate: nu sunt recomandate copiilor cu vârsta < 6 ani

1 comprimat = 500 mg
1 plic = 1000 mg
1ml sirop = 50mg

Cum se administrează Isoprinosine?

INFECȚIA ACUTĂ:

- Durata uzuală a tratamentului = **5-14 zile**
- In infecțiile cu **evoluție de scurtă durată**, tratamentul trebuie **continuat 1 – 2 zile** după dispariția simptomatologiei acute, în funcție de decizia medicului;
- In infecțiile cu **evoluție de lungă durată**, tratamentul trebuie **continuat 1–2 săpt** după ameliorarea simptomatologiei, în funcție de decizia medicului

INFECȚIA RECIDIVANTĂ:

- **Inițial: aceleași doză ca în infecția acută**
- **Apoi: tratament de întreținere:**
 - **doza redusă la 500-1000 mg/zi;**
 - **durata funcție de evaluarea stării clinice de către medic**

INFECȚIA CRONICĂ:

- 50 mg/kgc/zi, administrate fracționat:**
- **Forme asimptomatice:**
 - 30 zile de tratament + 60 zile de pauză**
- **Forme ușoare:**
 - 60 zile de tratament + 30 zile de pauză**
- **Forme severe:**
 - 90 zile de tratament + 30 zile de pauză**

Inosină acedoben dimepranol la pacienții cu infecții respiratorii (aduți, copii)

INFECȚII RESPIRATORII (inclusiv recurențe)

- sindrom gripal
- rino-faringită
- faringo-amigdalită
- laringită
- traheo-bronșită
- bronșiolită
- pneumonie
- acutizări ale unor afecțiuni cronice (copii – AB, bronșită cronică, aduți – AB, bronșită cronică, BPOC)

BENEFICII TRATAMENT

- ✓ diminuarea duratei afecțiunii cu îmbunătățirea stării generale de sănătate
- ✓ remiterea simptomelor respiratorii în 48-72 h
- ✓ **atenuarea simptomelor în câteva zile (tuse, rinoree, otalgie, cefalee, fotofobie, mialgie)**
- ✓ efect evident asupra febrei (maxim 2 zile) în administrarea precoce
- ✓ **reducerea incidenței recurențelor și reducerea complicațiilor**

Isoprinosine la pacienții cu imunodeficiență și ITRs recurente

Detalii studiu clinic

- doza = 50-100 mg/kgc/zi
- durata = 7 – 15 zile repetate în cicluri de 7 zile până la recuperare
- anterior tratament: nivel Ig la 30% din nivelul normal



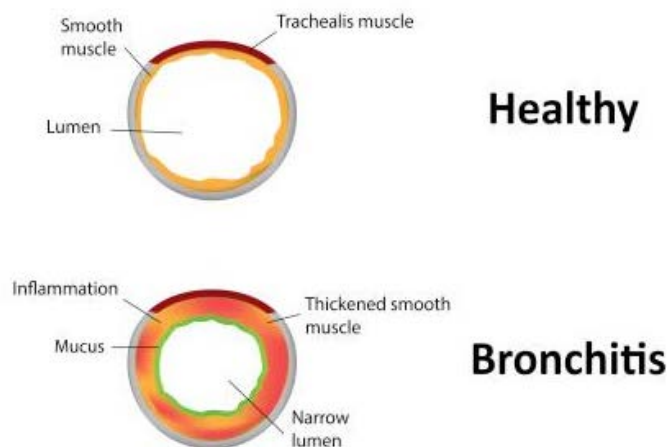
CE S-A OBȚINUT CU ISOPRINOSINE?

- ✓ reducerea incidenței recurențelor și reducerea complicațiilor
- ✓ creșterea nivelului de Ig (după 14 zile → nivel normal)
- ✓ normalizarea numărului de limfocite și normalizarea activității fagocitare a granulocitelor
- ✓ remiterea febrei în maxim 48 h
- ✓ atenuarea simptomelor în câteva zile (tuse, rinoree, otalgie, cefalee, fotofobie, mialgie)

Beneficiile tratamentului cu Isoprinosine la pacienții cu bronșiolită

Detalii studiu clinic

- vârsta maximă: 17 luni
- doza administrată: 100 mg/kg/zi în 6 prize
- oxigenoterapie – durata = 2-4 zile



BENEFICII TRATAMENT CU ISOPRINOSINE

- ✓ îmbunătățirea rapidă a stării generale de sănătate
- ✓ recuperare clinică obținută după 4 zile
- ✓ dispariția febrei în 24 h; restul simptomelor în 3-4 zile
- ✓ diminuare rapidă a dispneei, cianozei, tirajului suprasternal, supraclavicular, intercostal

Isoprinosine în prevenția infecțiilor respiratorii recurente (bronșită recurentă)

Detalii studiu clinic

- vârsta: 18 luni – 17 ani
- 2 categorii de pacienți: cu sistem imunitar normal și cu imunodeficiență
- diagnostic: bronșită recurentă
- doza = 50 mg/kgc/zi, 3-5 zile/săptămână, durată = 3 – 6 luni



REZULTATE TRATAMENT CU ISOPRINOSINE

- ✓ 75% pacienți cu imunodeficiență și 58% pacienți cu sistem imunitar normal → reducerea numărului de recurențe și reducerea cantității de antibiotice administrate
- ✓ 25% pacienți cu imunodeficiență și 22,7% pacienți cu sistem imunitar normal → remitere completă cu suspendarea recurențelor

Exacerbările afecțiunilor pulmonare cronice reprezintă o cauză majoră de morbiditate, mortalitate și creșterea numărului de spitalizări.

- 50% dintre exacerbări sunt virale, cele mai frecvente etiologii implicate sunt: rinovirusuri, coronavirusuri, virusuri gripale (A și B), virusuri paragripale, adenovirusuri
- prevenția infecției virale poate reduce frecvența exacerbărilor cu impact semnificativ asupra stării generale de sănătate



Reducerea numărului și intensității exacerbărilor are un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității asociate cu afecțiunile pulmonare cronice.

Beneficii Isoprinosine în exacerbările virale ale bronhopneumopatiei obstructive cronice



- ✓ ameliorări ale nivelurilor deficitare de Ig E și IG A
- ✓ normalizarea nivelurilor crescute de Ig G

CONCLUZII

INOSINĂ ACEDOBEN DIMEPRANOL ÎN TRATAREA INFECȚIILOR VIRALE RESPIRATORII ACUTE

- Inosină acedoben dimepranol poate acționa împotriva oricărui agent viral ce poate determina infecții respiratorii acute, inclusiv virusul gripal
- Este foarte importantă inițierea tratamentului oricărei infecții virale respiratorii acute cât mai repede după apariția simptomelor
- administrare regulată în 3-4 prize (timp scurt de înjumătățire = 3,5 ore) pentru atingerea concentrației plasmaticice optime de inosină

RCP Isoprinosine

DENUMIREA COMERCIALĂ: ISOPRINOSINE® Ewopharma

COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ: fiecare comprimat conține inosină acedoben dimepranol 500 mg. 1 ml de sirop conține 50 mg inosină acedoben dimepranol. O linguriță (5 ml) de sirop conține inosină acedoben dimepranol 250 mg. 1 g granule pentru soluție orală în plic, Fiecare plic conține 1 g Isoprinosină (Inosină acedoben dimepranol).

INDICAȚII TERAPEUTICE: infecții respiratorii virale, primare și secundare, stări imunodepresive, gripă ; infecții cauzate de virusuri herpetice: virus herpes simplex tip 1 și 2(HSV), virus varicelo-zosterian (VZV), infecții cauzate de citomegalovirus (CMV) și virus Epstein-Barr (VEB); condiloame genitale (condyloma acuminata) – leziuni externe (excluzând localizările perianale sau meatale) ca monoterapie sau ca adjuvant la procedeele convenționale topice sau chirurgicale; tratament adjuvant în infecții cutaneo-mucoase, vulvo-vaginale (subclinice) sau endocervicale provocate de papilomavirus uman (HPV); hepatită virală; varicelă severă sau complicată; rubeolă severă sau complicată; panencefalită sclerozantă subacută (PESS).

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE: Adulți și vârstnici: doza zilnică recomandată este 50 mg – 100 mg/kg, de obicei 3 g până la maximum 4 g administrate oral fracționate în 3-4 prize. Copii peste vârsta de 1 an - 50 mg /kg, fracționat în 3-4 doze pe zi. Datorită formei farmaceutice inadecvate, isoprinosina sub formă de comprimate nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 ani. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la inosină dimepranol acedoben sau la oricare dintre excipienții. Gută sau concentrații plasmatice crescute de acid uric.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE: Isoprinosina poate determina o creștere tranzitorie a concentrației acidului uric în plasmă și urină, care de obicei se menține în limite normale, în special la bărbați și la pacienții vârstnici de ambele sexe. Isoprinosine Ewopharma poate fi administrat cu precauție la pacienții cu gută în antecedente, hiperuricemie, urolitiază sau la cei cu insuficiență renală. În timpul tratamentului, concentrațiile plasmatice de acid uric ale acestor pacienți trebuie monitorizate periodic. La unii pacienți pot să apară reacții de hipersensibilitate (urticarie, angioedem, anafilaxie).

INTERACȚIUNI CU ALTE PRODUSE MEDICAMENTOASE, ALTE INTERACȚIUNI: Medicamentul trebuie utilizat cu precauție cu inhibitori ai xantinoxidazei sau cu uricozurice, inclusiv cu diuretice. Poate fi administrat după, dar nu concomitent cu tratamentul cu imunosupresoare, deoarece poate apărea o influență farmacocinetică asupra efectelor terapeutice dorite. Administrarea concomitentă cu zidovudină (azidotimidină) crește formarea nucleotidului zidovudină prin mecanisme multiple, care implică biodisponibilitatea plasmatică crescută a zidovudinei și fosforilarea intracelulară crescută a monocitelor din sângele uman. Prin urmare, Isoprinosine Ewopharma comprimate amplifică efectul zidovudinei.

REAȚII ADVERSE: Singura reacție adversă observată frecvent în timpul tratamentului cu Isoprinosine Ewopharma atât la adulți, cât și la copii este o creștere tranzitorie (de obicei se menține în limite normale) a concentrațiilor acidului uric în urină și plasmă care, de obicei, revin la valorile inițiale la câteva zile după terminarea tratamentului. Alte reacții frecvente: greață, vărsături, disconfort epigastric; fatigabilitate, indispoziție, creșterea valorilor transaminazelor, fosfatazei alcaline sau ale ureei sanguine; prurit, erupții cutanate tranzitorii; cefalee, vertij, artralgii.

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.

DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ: Ewopharma International, s.r.o. Prokopa Velkeho 52, 811 04 Bratislava, Slovacia

NUMĂRUL APP: 2479/2010/01-02; 11714/2019/01; 13005/2020/01

DATA ULTIMEI REAUTORIZĂRI: Reautorizare, Aprilie 2010; Aprilie 2019; Februarie 2020.

DATA REVIZUIRII TEXTULUI: Iulie 2020; Aprilie 2019; Februarie 2020.

Acesta este un medicament care se eliberează cu prescripție medicală P-RF. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Pentru informații suplimentare vă rugăm consultați RCP-ul sau contactați reprezentantul local al DAPP – EWOPHARMA AG ROMANIA cu datele de contact alăturate.

Protecția datelor personale: Ewopharma AG Reprezentanță în România prelucrează datele cu caracter personal furnizate de profesioniștii din domeniul sănătății pentru scopuri legate de promovare directă și menținerea contactelor, în baza unui interes legitim. În acest context, puteți accesa mai multe informații la adresa

<https://www.ewopharma.ro/politica-de-confidentialitate/> sau vă puteți adresa la adresa gdp@ewopharma.ro cu orice solicitare legată de protecția datelor.



Ewopharma AG, Reprezentanța în România |
Bdul Primăverii Nr. 19-21, Etaj 1, sector 1, 011972 București |
T: +4021 260 1344 | Fax: +4021 202 9327 |
Farmacovigilență: +40374 204 839
info@ewopharma.ro | pharmacovigilance@ewopharma.ro



Vă mulțumesc!