

# Managementul altor infecții virale în contextul pandemiei Covid-19

## ***Infecția HPV și infecțiile cu virusuri herpetice***

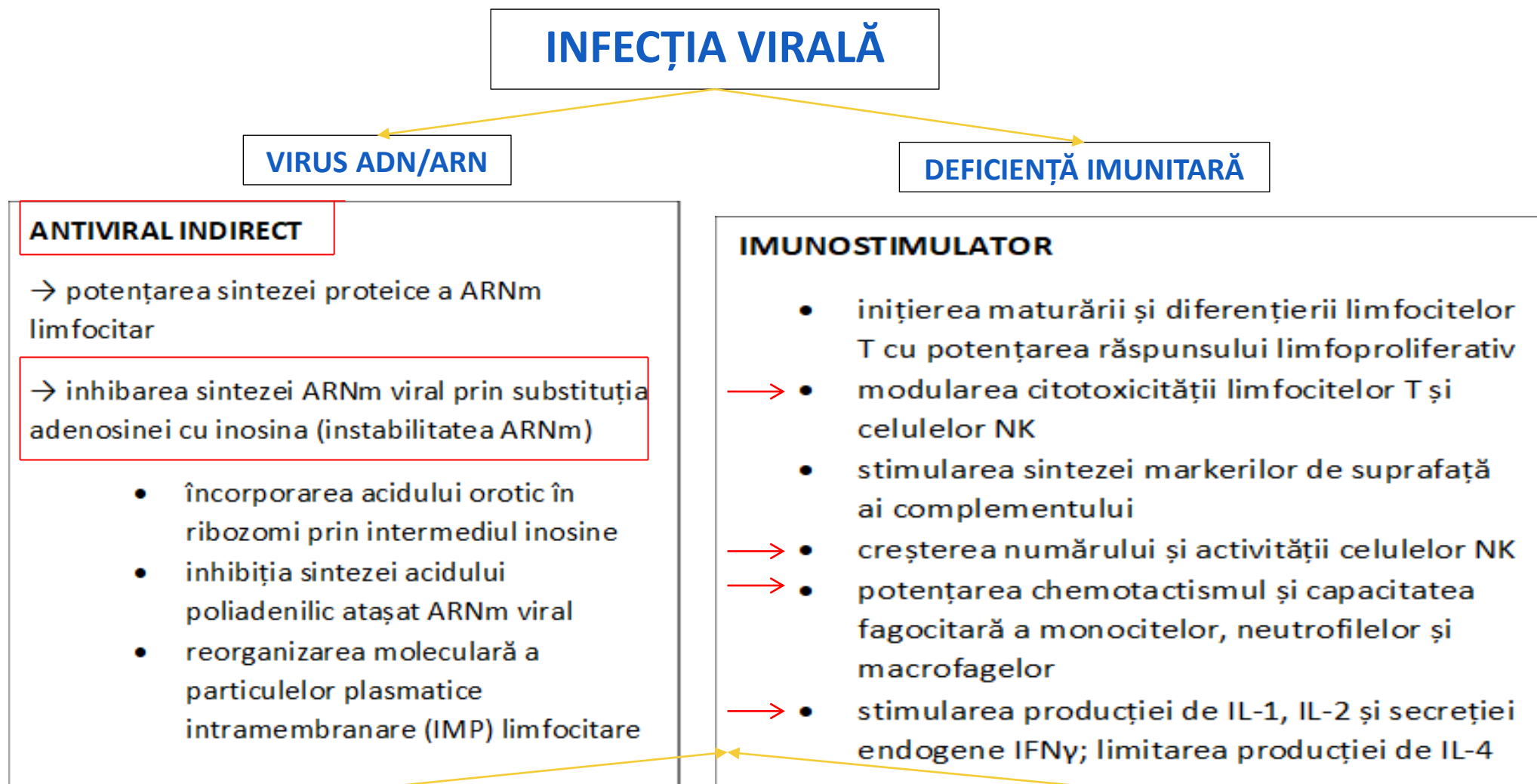
**Prof. Dr. Victoria Aramă**

Institutul Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș

UMF "Carol Davila" București

4 iunie 2021

# Isoprinosine – mecanism dublu de acțiune



# ISOPRINOSINE

## MECANISM ANTIVIRAL INDIRECT ȘI IMUNOMODULATOR

Indicat pentru tratamentul deficitelor / disfuncțiilor imune mediate celular asociate cu:

- Infecții respiratorii virale, gripă - ca tratament adjuvant pe langa terapia antivirală / simptomatică
- **Infecții cu HPV:**
  - Condiloame genitale (condyloma acuminata) – ca monoterapie sau ca adjuvant la tratamentele convenționale topice sau chirurgicale
  - Infecții cutaneo-mucoase, vulvo-vaginale sau cervicale – ca tratament adjuvant
- Infecții cu virusurile **Herpes simplex 1 și 2 (HSV1/HSV2), virusul varicelo-zosterian (VZV)**, ca tratament adjuvant pe langa terapia antivirală cu **Aciclovir / Valaciclovir**.
- Infecții cu citomegalovirus (CMV) și virusul Epstein-Barr (EBV)
- Infecții cu virusuri hepatitice
- Rubeolă severă sau complicată
- Rujeolă severă sau complicată
- Panencefalită sclerozantă subacută

## Rolul sistemului imun în infecția cu HPV

- Răspunsul imun al gazdei este considerat un factor determinant pentru evoluția infecției HPV către infecție persistentă și ulterior către leziuni precanceroase și canceroase genitale, anale și în sfera ORL.
- Pacienții imunodeprimați au o incidență mai mare a leziunilor precanceroase de col uterin asociate infecției persistente cu tipuri oncogene de HPV (HPV16 și HPV18).
- Clearance-ul spontan al infecțiilor HPV și regresia leziunilor de col uterin cu grad scăzut (LSIL) sunt o dovadă că sistemul imunitar al gazdei joacă un rol esențial în evoluția acestor infecții.
- OMS consideră că **vaccinarea anti-HPV cu vaccinul cu 9 valențe (Gardasil 9)** a fetițelor și băieților (de preferat înainte de începerea vieții sexuale) ar trebui introdusă în programele naționale de vaccinare în câtmai multe țări. .

# Managementul infecțiilor cu HPV

- **Nu există un tratament antiviral direct eficient asupra HPV**
- **Abordarea convențională a condiloamelor genitale, cum ar fi tratamentul local prin metode distructive (electro-, cryo-, laser-, chemocoagulare) este de obicei însoțită de efecte adverse<sup>2</sup> și este adesea asociată cu rate înalte de recurență.**
- **Majoritatea metodelor convenționale au drept scop îndepărtarea leziunilor produse de infecția HPV, dar nu au efect antiviral, astfel încât infecția latentă cu HPV persistă → risc crescut de recidivă a leziunilor condilomatoase sau a leziunilor precanceroase<sup>3</sup>**
- **Persistența infecției HPV timp îndelungat generează un risc crescut de transmitere a infecției pe cale sexuală și de carcinogeneză în sfera anogenitală și ORL, în special atunci când sunt implicate tulpinile oncogene de HPV (HPV16 și HPV18).**
- **Suținerea sistemului imunitar cu imunomodulatoare / imunostimulatoare nespecifice:**
  - **contribuie la creșterea ”rezistenței” împotriva dobândirii infecției HPV la nivelul genital**
  - **favorizează clearance-ul viral mai rapid, ceea ce reduce riscul de recidivă a displaziei de col uterin (HSIL).<sup>4</sup>**

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Accessed. 24 Apr 2020

2. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 10 December 2018. Accessed 17 June 2019

3. Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW, Blaakaer J, Correa MA, Falk L et al. Combined therapy trial with interferon alpha-2a and ablative therapy in the treatment of anogenital warts. Genitourin Med 1996;72:103–107

4. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2008;168(2):123–137.

# Ghidul pentru Cancerul de Col Uterin al

## Societății de Obstetrică și Ginecologie din România, 2019

INOSINĂ ACEDOBEN DIMEPRANOL ESTE INCLUS ÎN GHIDURILE 2019 ALE SOCIETĂȚII ROMÂNE DE OBSTETRICĂ GINECOLOGIE. INOSINĂ ACEDOBEN DIMEPRANOL ESTE SINGURA TERAPIE FARMACOLOGICĂ ADJUVANTĂ ÎN INFECȚIA HPV GENITALĂ PERSISTENTĂ.<sup>(39)</sup>



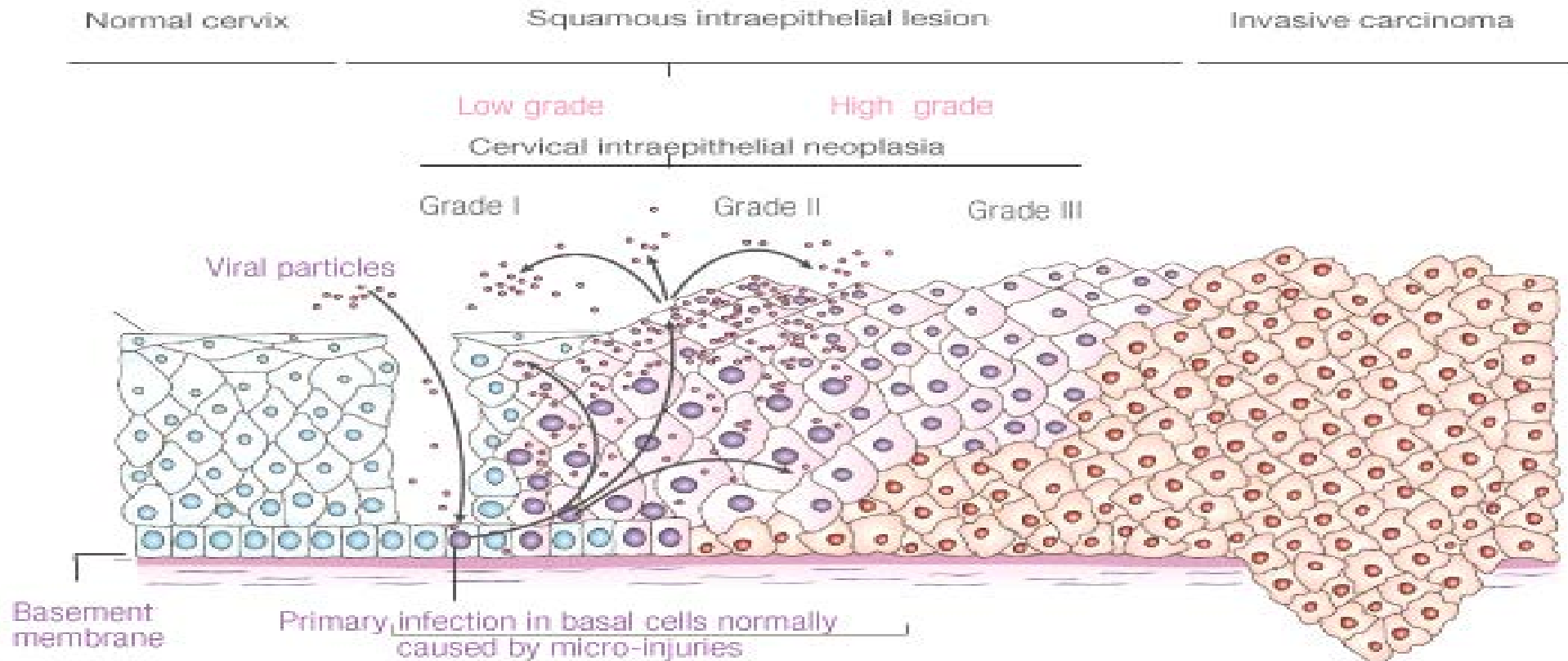
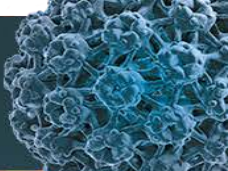
### “D. Conduită adjuvantă la femeile cu infecție HPV genitală persistentă

Sunt studii care atestă rolul *Inosină acedoben dimepranol* în inhibarea replicării virale a HPV la femeile cu leziuni precanceroase cervicale și vulvo-vaginale și la femeile cu infecție HPV persistentă.<sup>5</sup>

Au fost constatate efecte pozitive ale monoterapiei orale cu 1.000 mg x 3 ori pe zi de inosină acedoben dimepranol, în 3 cicluri de câte 10 zile, la intervale de 10 zile.

După al 2-lea ciclu de tratament s-a observat rezoluția spontană a leziunilor papilomatoase în 29,41% din cazuri, reducerea încărcăturii virale la 58,82% dintre paciente, iar la 29,41% dintre pacientele incluse ADN HPV a fost nedetectabil.<sup>5</sup>”

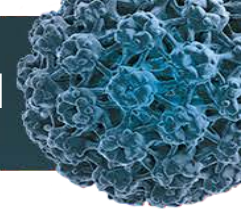
# Ciclul de viata al HPV in cervix



→ 90% of infections resolve spontaneously without lesion in 2 years

→ 60% of low-grade lesions resolve spontaneously

Având în vedere dezvoltarea lentă a cancerului de col uterin, HSIL-urile ating vârful în jurul vârstei de **25-30 de ani**, dar cancerul atinge vârful între **45-60 de ani**.



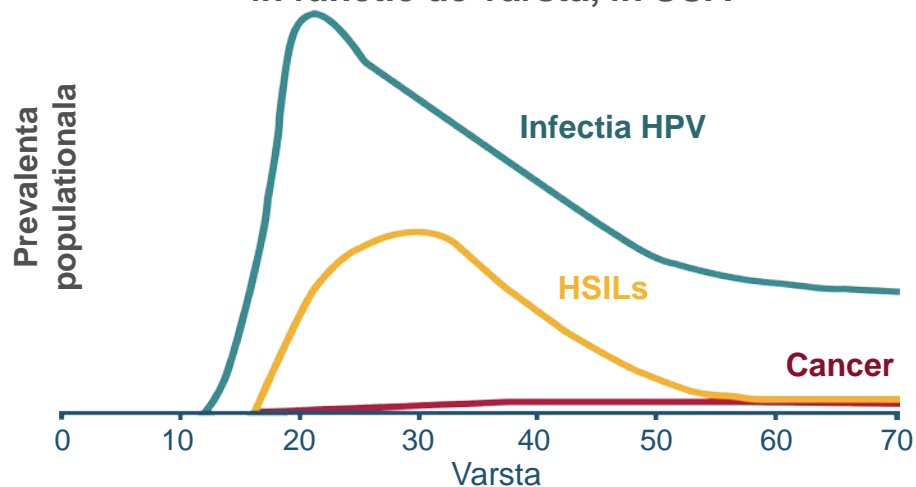
Timpul dintre dobândirea infecției cu HPV și carcinomul invaziv este de obicei de **peste 20 de ani**.

Vârful infectării HPV este în adolescență / vârsta adultă timpurie

Varful HSILs este atins între 25–30 ani

Varful incidentei cancerului cervical este atins între 45–60 ani

Prevalența infecției cu HPV, HSIL și cancer de col uterin în funcție de vârsta, în SUA



Adaptat după Schiffman, M, Wentzensen, N. Human papillomavirus (HPV) infection and the multi-stage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):553-60.

Factorii care pot influența persistența infecției HPV și progresia către cancer:



Gradul de oncogenicitate al tipurilor HPV



Imunodepresia (infecția HIV)



Co-infecția cu alte boli cu transmitere sexuală (HSV2, Ch. Trachomatis, sifilis,, gonoree)



Paritatea și vârsta precoce la prima naștere



Fumatul



Utilizarea contraceptivelor orale mai mult de 5 ani



Important de știut

În 2012, la nivel global, **9 tipuri HPV** (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, și 58) au fost responsabile pentru **~90%** din cancerurile cervicale

**HPV 16 și 18** sunt responsabile de **~71%** din cancerurile cervicale.





NOI dovezi clinice:  
Efectul imunomodulator al  
Isoprinosine în infecția cu HPV

Efectul imunomodulator al Inosină Acedoben Dimepranol în infecția cu HPV

## Noi date clinice – Imunoterapie la pacientele cu infecție HPV

### Obiectivul studiului:

- Determinarea clearance-ului infecției HPV în urma terapiei postoperatorii cu inosină acedoben dimepranol (Isoprinosine), la paciente tratate chirurgical pentru leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt (HSIL) la nivelul colului uterin<sup>1</sup>.

32 de femei cu infecție HPV, post-electroconizație pt HSIL au fost distribuite aleator în doua grupuri:

- Lotul I (n = 10) fără imunoterapie postoperatorie
- Lotul II (n = 22) **cu imunoterapie postoperatorie cu inosină acedoben dimepranol (Isoprinosine).**

Monitorizare timp de 6 ani:

- După 24 și 48 de luni – cercetarea persistenței HPV la nivelul colului uterin
- După 12, 24 și 48 de luni – analize citologice si colposcopie pentru cercetarea unei eventuale recidive a displaziei (histologic).<sup>1</sup>

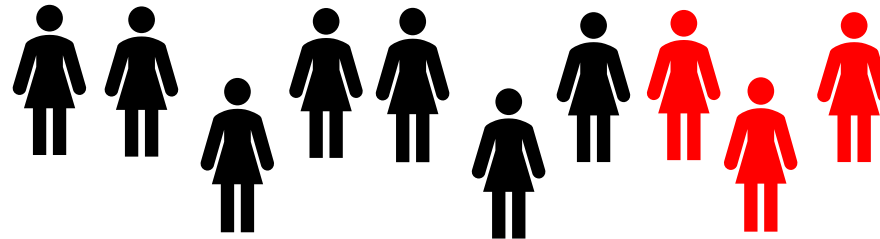
- LSIL - low-grade squamous intraepithelial lesions HSIL - high-grade squamous intraepithelial lesions

1. Kovachev SM. Immunotherapy in patients with local HPV infection and high-grade squamous intraepithelial lesion following uterine cervical conization, Immunopharmacology and Immunotoxicology, DOI: 10.1080/08923973.2020.1765374

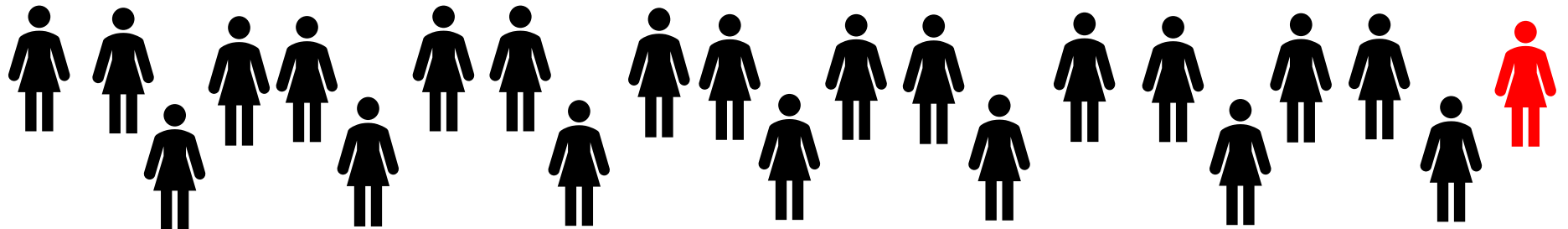
Dovezile clinice pentru efectul imunomodulator al Isoprinosine®

## Inosină Acedoben Dimepranol a redus semnificativ riscul de recurență HSIL la femeile HPV-positiv, post-conizație de col uterin, după 4 ani de tratament

**Lotul martor (n=10) - fără imunoterapie: 3 cazuri de recidivă HSIL  
în anul 4 de evaluare**



**Lotul de studiu – cu imunoterapie cu Isoprinosine (n=22): 1 caz de recidivă HSIL  
în al 4-lea an de tratament**



# Isoprinosine®



## Doze și mod de administrare

### Condiloame genitale externe sau infecții endocervicale asociate HPV

**Doza zilnică recomandată: 3g / zi (1 plic / 2 tablete, de 3 ori/zi), timp de 14 - 28 de zile;**

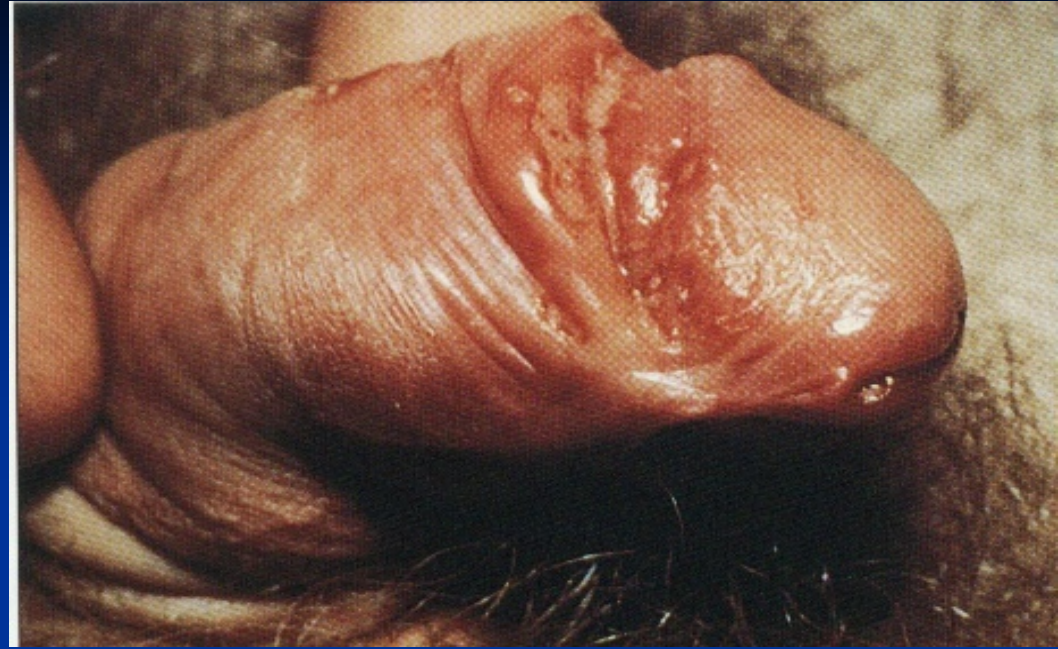
Monoterapie sau ca adjuvant la procedurile convenționale topice sau chirurgicale, conform următoarelor scheme de tratament:

- **14 - 28 zile în tratament continuu la pacienții cu risc scăzut:** remisiunea maximă a leziunii se atinge până la 2 luni de la finalizarea tratamentului.
- **5 zile / săptămână, 1-2 săptămâni consecutiv / lună, timp de 3 luni la pacienții cu risc crescut:** remisiunea maximă a leziunii se atinge la sfârșitul celei de-a 3-a luni de tratament.

## Profilul pacientelor cu “risc crescut” de displazie cervicală asociată infecției cu HPV:

- Antecedente de infecție genitală cu HPV persistentă (> 2 ani)
- Femei cu imunodepresie: SIDA, boli oncologice, chimioterapie, terapii biologice, consum de alcool etc.
- Diabet zaharat incomplet controlat
- Paciente atopice
- Utilizarea contraceptivelor orale timp îndelungat (> 2 ani)
- Parteneri sexuali multipli sau orice schimbare a partenerului de lungă durată
- Contact sexual vaginal frecvent ( $\geq$  2-6 ori pe săptămână)
- Sex anal
- Vârsta sub 20 de ani
- Fumat

## Infecția cu HSV 2



# Beneficiile Isoprinosine în infecțiile cu HSV1 și HSV2

**Numeroase studii clinice au evaluat eficiența și siguranța Isoprinosine în asociere cu tratamentul antiviral direct (aciclovir / valaciclovir) în tratamentul / prevenția infecțiilor recurente cu HSV1 și HSV 2:**

- **Isoprinosine este lipsită de riscul dezvoltării rezistenței la tratament**
- **Isoprinosine este lipsită de efect tip rebound, până la 15 luni de la oprirea tratamentului**
- **Isoprinosine este bine tolerată în tratamentul de lungă durată, cu efecte adverse minime**
- **Isoprinosine are eficiență superioară atunci când tratamentul este inițiat precoce - în primele 24 de ore de la apariția primelor simptome → reducerea intensității simptomatologiei: diminuarea pruritului, reducerea inflamației și edemului**
- **Isoprinosine sistează formarea leziunilor noi și reduce severitatea episodului acut**
- **Isoprinosine reduce frecvența, intensitatea, durata recurențelor (cu 50%) → ameliorarea calității vieții**
- **Asocierea Isoprinosine cu tratamentul cronic supresiv cu aciclovir po (800 mg/zi, doza unică seara) sau valaciclovir po (500 mg/zi doză unică seara) crește eficiența în prevenția recurențelor cu HSV1 / HSV2 la pacienții cu mai mult de 6 recurențe / an**

Lawrence AG, Csonka GW, John J. Isoprinosine (inosine pranobex) in the treatment of recurrent herpes simplex genital infections. Study ISO-126-UK. Final Report. 07 May 1987  
Miller RD. Safety and efficacy of inosine pranobex in recurrent genital herpes simplex infections. Presented at clinical meeting at the Praed Street Clinic, London (UK), September 1984  
Glasky AJ, Miller R. Inosine pranobex in the management of recurrent genital herpes simplex infections. Presented at 14th international Congress of chemotherapy, Kyoto(Japan),23-28 June 1985  
Galli M, Lazzarin A, Moroni M, Zanussi C. Treatment of recurrent viral infectious diseases by methisoprinol. In: Fudenberg HH, Whitten HD, Ambrogi F, eds. Immunomodulation: New Frontiers and Advances. 1984 New York, NY, USA: Plenum Press., 385-397

# Isoprinosine – posologia în infecțiile cu HSV 1 și HSV 2

(în asociere cu tratamentul antiviral direct: aciclovir sau valaciclovir)

## Tratamentul episodic al recurențelor acute de herpes genital:

- Doza Isoprinosine: **3-4 g /zi** (în funcție de severitatea infecției), **în 3-4 prize zilnice**, administrate **până la dispariția leziunilor și încă 2 zile după dispariția simptomelor** (pentru prevenția recurențelor)
- Durata medie a tratament cu isoprinosine: **7-9 zile** (cu dispariția leziunilor în ziua 5-7 de tratament)
- Se recomandă asocierea **Isoprinosinei cu:**
  - **Aciclovir po, 400 mg x 5/zi (2 g/zi), timp de 5 zile**
  - **Valaciclovir po, 500 mg x 2/zi, timp de 5 zile .**

## Tratament cronic supresiv:

- **Inițial: doza din episodul acut – 3-4 g/zi**, împărțită **în 3-4 prize/zi**, timp **de 5-7 zile**
- **Apoi: doză de întreținere: 1 g/zi**, **în priză unică** până la apariția recurențelor, când se revine la doza din episodul acut.
- Se recomandă asocierea **Isoprinosine cu:**
  - **Aciclovir po, 800 mg/zi, în priză unică seara**
  - **Valaciclovir po, 500 mg/zi, doză unică seara**

## Cele două reguli de bază în tratamentul infecției cu HSV pentru beneficii maxime:

- Administrarea precoce în primele 24 ore a Isoprinosinei și aciclovirului, de la primele simptome
- Respectarea posologiei, **3-4 prize/zi** (T<sub>1/2</sub> scurt=3,5 h) pentru atingerea concentrației plasmaticice optime de inosină.



# Isoprinosine® Ewopharma 1g

granule pentru soluție orală în plic

**NOUĂ**  
FORMĂ DE PREZENTARE

## Compoziție calitativă și cantitativă:

Fiecare plic conține 1000 mg isoprinosină

## Forma farmaceutică:

- Granule pentru soluție orală
- **Granule de culoare albă sau aproape albă, cu miros de lămâie**
- **Soluția reconstituită: Soluție limpede, incoloră**

## Mod de administrare:

- Acest medicament este destinat exclusiv pentru **administrare orală**.
- **Conținutul plicului trebuie dizolvat amestecând într-un pahar cu apă (rece sau la temperatura camerei) și administrat imediat după preparare.**
- Isoprinosine pulbere pentru soluție orală **poate fi administrat în orice moment al zilei.**



**Cazuri clinice**

# Caz clinic – Herpes fesier catamenial (1)

**SM, sex feminin 60 de ani**

## **APP:**

- Cancer col uterin radiotratat / chimiotratat august 2016
- Herpes fesier drept (confirmat cu HSV 2), catamenial, dg în urmă cu 15 ani
  - Inițial: Tratament cronic supresiv cu aciclovir 400 mg x 2/zi, timp de 1 an, sub care episoadele de herpes fesier au continuat să apară la interval de 2-3 luni.
  - Apoi: Tratament cronic supresiv cu valaciclovir 500 mg/zi, timp de 7 luni, sub care episoadele de herpes fesier s-au rărit, dar nu au dispărut.



**04 nov 2019 - consult Boli Infecțioase**, când am recomandat:

- continuarea tratamentului cu **Valaciclovir 500 mg/zi și**
- asocierea **Isoprinosine:**
  - inițial **3 g/zi (2cp la 8 ore)**, timp de 1 lună.
  - apoi **1 g/zi (priză unică) x 3 luni + 1 lună pauză + 3 luni tratament + 1 lună pauză.**

## **Caz clinic – Herpes fesier catamenial (2)**

**Feb 2021 (după 15 luni) - revine la Consult Boli Infecțioase:**

- După asocierea Isoprinosine la valaciclovir nu a mai apărut nicio recurență herpetică.
- Am recomandat continuarea tratamentului după aceeași schemă.

# Serie cazuri clinice - **Condiloame genitale recurente**

O serie de **4 cazuri clinice similare:**

- **2 femei și 2 bărbați tineri** (28-38 ani), **imunocompetenți**
- Necăsătoriți, comportament sexual la risc
- Condiloame genitale recidivante după tratamentele locale aplicate

**Aug-nov 2019: Consult Boli Infecțioase:**

- Profilaxie prin vaccinare anti-HPV cu **Gardasil 9 (0,2,6 luni)** +
- Tratament imunomodulator / antiviral indirect:
  - **Isoprinosine:**
    - Inițial: 3 g/zi (2 cp la 8 ore), 30 zile
    - Apoi: 1 g/zi (doză unică), 90 zile + 30 zile pauză

**Ianuarie 2021: Reevaluare Boli Infecțioase:**

- Dispariția leziunilor de condiloamatoză genitală.

# Intrebarea 1

## **Intrebarea 2**



Vă mulțumesc,  
[dr.arama@mateibals.ro](mailto:dr.arama@mateibals.ro)



# 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 Reprezentantă 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](mailto: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](mailto:info@ewopharma.ro) | [pharmacovigilance@ewopharma.ro](mailto:pharmacovigilance@ewopharma.ro)