**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Anexate 0,1 mg/ml oldatos injekció

1. **MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

0,5 mg flumazenil (5 ml-es) ampullánként, steril vizes oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Injekció

Színtelen vagy csaknem színtelen, részecskéktől mentes, tiszta steril vizes oldat.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Benzodiazepinek központi szedatív hatásainak teljes vagy részleges megszüntetésére.

I évesnél idősebb gyermekek benzodiazepinekkel előidézett szedált állapotának megszüntetésére.

***Anaesthesiologia***

Benzodiazepinekkel bevezetett és fenntartott általános anaesthesia felfüggesztése kórházban fekvő betegekben.

Rövid diagnosztikai vagy terápiás beavatkozásokban benzodiazepinekkel létrehozott nyugtató hatás megszüntetése, kórházban fekvő vagy ambuláns betegekben.

***Intenzív betegellátás, valamint ismeretlen eredetű eszméletlen állapot kezelése***

Benzodiazepin mérgezések diagnosztizálása vagy kizárása.

Benzodiazepin túladagolás esetén specifikusan felfüggeszti annak központi idegrendszeri hatásait - a spontán légzés és öntudat visszatér - a szükségtelen intubálás elkerülhető, ill. lehetséges az extubálás.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Az Anexate kizárólag intravénásan (injekció, vagy infúzió formájában) alkalmazható. Kizárólag aneszteziológus vagy aneszteziológiában jártas orvos adhatja be. Hígítás nélkül vagy hígítva is alkalmazható.

A hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az adagot titrálni kell a kívánt hatás elérése céljából. Minthogy egyes benzodiazepinek hatástartama hosszabb lehet, mint az Anexate-é, ismételt adagok lehetnek szükségesek, ha a szedált állapot visszatér.

Az Anexate az ébresztés vagy újraélesztés során alkalmazott egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazható.

**Felnőttek:**

*Anaesthesiologia*:A javasolt kezdő adag 0,2 mg (2 ml), amelyet intravénásan 15 másodperc alatt kell beadni. Amennyiben a tudat éberségi szintje 60 másodperc alatt nem tér vissza megfelelő mértékben, további 0,1 mg (1 ml) adható. Szükség esetén az adag 60 másodperces időközönként a kívánt éberségi szint eléréséig , legfeljebb 1,0 mg (10 ml) összadag eléréséig megismételhető. A szokásos adag 0,3-0,6 mg, ez egyénileg változhat az alkalmazott benzodiazepin adagjától, hatástartamától és a betegtől függően.

*Intenzív betegellátás és ismeretlen eredetű eszméletlen állapot kezelése:* A javasolt kezdő adag 0,3 mg (3 ml) intravénásan. Amennyiben a tudat éberségi szintje 60 másodperc alatt nem tér vissza megfelelő mértékben, további 0,1 mg (1 ml) adható. Szükség esetén az adag 60 másodperces időközönként megismételhető a legfeljebb 2,0 mg (20 ml) összadag eléréséig. Visszatérő somnolentia esetén egy vagy több iv. bolus adag adható az előbbi módon, vagy óránként 0,1-0,4 mg (1-4 ml) iv. infúzióban.

Az infúzió sebességét egyénileg kell megállapítani, az ébredés kívánt mértékétől függően. Ha az öntudat vagy légzésfunkció nem javul szignifikánsan az Anexate ismételt dózisa után, feltételezhető, hogy a tüneteket nem benzodiazepin okozza.

Ha az Anexate adását megelőzően a beteg már hosszabb időtartamú, vagy nagy dózisú benzodiazepin-kezelésben részesült, az egyedileg titrált Anexate adag lassan beadva nem okozhat elvonási tüneteket. Ha váratlan tünetek jelentkeznek, 5 mg diazepam vagy 5 mg midazolam gondosan titrálva adandó lassú, iv. injekcióban (lásd 4.4 pont).

**Egy évesnél idősebb gyermekek:**

1 évesnél idősebb gyermekek a benzodiazepinekkel előidézett szedált állapot megszüntetésére a javasolt kezdő adag 0,01 mg/ttkg (legfeljebb 0,2 mg összadagig) amit intravénás injekcióban legalább 15 másodperc alatt kell beadni. Amennyiben a kívánt öntudati állapot a beadás után 45 másodperc múlva nem észlelhető, további (0,2 mg összadagon belüli) 0,01 mg/ttkg alkalmazható, ami szükség esetén 60 másodperces időközökkel (maximum 4-szer) ismételhető. A beadott összmennyiség azonban nem lehet több, mint a 0,05 mg/ttkg vagy az 1 mg közül a kisebb mennyiség. Az adagolást egyedileg kell meghatározni a beteg válaszreakciója alapján.Gyermekeknél reszedáció miatt ismételten adagolt flumazenil biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

**Májkárosodásban szenvedő betegek:**

Mivel a flumazenil elsődlegesen a májban metabolizálódik az adag körültekintő titrálása javasolt májkárosodásban szenvedő betegekben.

**Vesekárosodásban szenvedő betegek:**

A flumazenil farmakokinetikája nem változik, adagmódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

 **4.3 Ellenjavallatok**

Az Anexate ellenjavallt az alábbi esetekben:

* A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
* Azoknál a betegeknél, akik potenciálisan életveszélyes állapot kezelésére (pl. intracranialis nyomásfokozódás, vagy status epilepticus) benzodiazepin kezelést kaptak.

**4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

* Ameddig elegendő tapasztalat nem áll rendelkezésre, addig egy éves kor alatti csecsemőknek és újszülőtteknek a kezelés kockázatainak és várható előnyeinek mérlegelése után szabad csak Anexate-ot adni (különösen véletlenszerű túladagolás esetén).
* Májműködési zavar fennállása esetén lassulhat a flumazenil eliminációja.
* Az Anexate kizárólag a benzodiazepinek hatását antagonizálja, ezért nem várható hatás, ha az eszméletlen állapotot egyéb vegyületek okozzák. Műtétek végén, az Anexate aneszteziológiai alkalmazása során előbb meg kell várni a perifériás izomrelaxánsok hatásának megszűnését. Az Anexate hatása rövidebb, mint a benzodiazepineké, ezért reszedáció kialakulhat. Emiatt a beteget mindaddig megfigyelés alatt kell tartani, lehetőleg intenzív osztályon, amíg az Anexate hatása meg nem szűnik.
* Fokozott kockázatú betegeknél mérlegelni kell a benzodiazepin által kiváltott szedáció előnyeit a gyors ébredés kockázataival szemben. A korai posztoperatív időszakban egyes betegeknél (pl. szívbetegeknél) előnyösebb lehet egy bizonyos mértékű szedáció fenntartása, mint a teljesen éber állapot.
* Kerülni kell az Anexate gyors beadását. Amennyiben az Anexate adagolást megelőző hetekben a beteg nagy adag és/vagy hosszan tartó benzodiazepin kezelésben részesült (még akkor is, ha a kezelést az injekció beadása előtt hetekkel abbahagyták), 1 mg vagy nagyobb adagok gyors beadásakor megvonásos tünetek jelentkezhetnek, pl. palpitáció, agitáció, szorongás, emócionális labilitás, valamint enyhe zavartság és szenzoros zavarok.
* A preoperatív időszakban szorongást mutató, ill. krónikus vagy átmeneti szorongásos betegségben szenvedő betegeknél körültekintően kell az Anexate adagját meghatározni.
* Nagyobb műtéteket követően a posztoperatív fájdalom miatt előnyösebb lehet egy enyhe szedáció fenntartása.
* Krónikus, nagy dózisú benzodiazepin kezelésben részesülő betegeknél gondosan mérlegelni kell az Anexate alkalmazásának előnyeit a megvonásos tünetek kockázataival szemben. Ha a körültekintő adagolás ellenére megvonásos tünetek jelentkeznek, megfontolandó egy kis adag intravénás benzodiazepin alkalmazása, az észlelt klinikai válasz szerint adagolva.
* Hosszú távú, benzodiazepin kezelésben részesülő epilepsziás betegeknél nem ajánlott az antagonisták alkalmazása. Habár az Anexate-nak is van enyhe antiepileptikus hatása, de epilepsziás betegeknél a benzodiazepin agonisták védő hatásának hirtelen megvonása epilepsziás rohamokat válthat ki.
* Súlyos agysérülés (és/vagy instabil intracranialis nyomás) esetén, intracranialis nyomásfokozódás alakulhat ki a benzodiazepin hatás antagonizálása céljából alkalmazott Anexate adagolásakor.
* Több különböző gyógyszer egyidejű túladagolásakor különös elővigyázatosság szükséges az Anexate alkalmazásakor. Benzodiazepinek és ciklikus antidepresszánsok egyidejű túladagolásának konkrét esetében az ilyen típusú antidepresszívumok egyes toxikus hatásait, pl. a konvulziókat és a szívritmuszavarokat az egyidejű benzodiazepin adagolás elfedheti, az Anexate pedig előhozhatja.
* Ha a beteg benzodiazepin hatások megszüntetése céljából kapott Anexate-ot, monitorozni kell, mert reszedáció, légzésdepresszió vagy más reziduális benzodiazepin hatás léphet fel. A monitorozás időtartama az alkalmazott benzodiazepin adagjától és hatástartamától függ. Mivel a májkárosodásban szenvedő betegeknél a fentebb leírt hatások késleltetve jelentkezhetnek, a megfigyelés időtartamának kiterjesztése lehet szükséges.
* Az Anexate nem ajánlott a benzodiazepin dependencia vagy a tartós benzodiazepin megvonás szindróma kezelésére.
* Az Anexate 0,16 mmol (kb. 3,67 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, amely kevesebb mint 1 mmol nátrium (23 mg) szokásos adagonként (0,3 - 0,6 mg flumazenil), azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. A 0,6 mg-nál nagyobb dózisok több mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaznak. 1 mg flumazenil adag nátriumtartalma megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,9 %-ának felnőtteknél.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

A flumazenil a receptornál kifejtett kompetitív interakció által antagonizálja a benzodiazepinek központi hatásait, hasonlóképpen blokkolja a benzodiazepin receptorokon ható nem-benzodiazepin agonisták (zopiklon, triazolopiridazinok stb.) hatását.

Egyéb központi idegrendszerben ható szerek és a flumazenil között nem figyeltek meg kölcsönhatásokat. A benzodiazepinek farmakokinetikáját nem befolyásolja a flumazenil.

A flumazenil farmakokinetikája sem változott a benzodiazepinekkel való egyidejű alkalmazásakor, beleértve a midazolamot, a flunitrazepamot és a lormetazepamot.

Nincsen farmakokinetikai kölcsönhatás az etanol és a flumazenil egyidejű alkalmazásakor.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Humán terhességen való alkalmazásával kapcsolatban nem áll elegendő adat rendelkezésre ahhoz, hogy a magzatra gyakorolt hatékonyságot és potenciális kockázatokat értékelni lehessen. Emiatt óvatosság szükséges. Ezidáig állatkísérletekben nem mutatott mutagén, embriotoxikus, teratogén vagy fertilitást befolyásoló hatást. A magzati hatékonyságot állatkísérletekben nem vizsgálták.

Nem ismert, hogy a flumazenil átjut-e az anyatejbe. Sürgős esetben azonban az Anexate parenterális alkalmazása nem ellenjavallt szoptató betegeknél.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Bár a betegek éberek és öntudatuknál vannak intravénás Anexate injekció után, mégis figyelmeztetni kell őket, hogy az injekció beadása után legalább 24 órán át járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos, mert az eredetileg bevett vagy beadott benzodiazepin hatása visszatérhet (pl. szedáció).

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Az alább felsorolt nemkívánatos hatásokról számoltak be. A nemkívánatos hatások általában rövid időn belül, speciális kezelés nélkül megszűnnek.

Az egyes gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 - <1/10); nem gyakori (≥1/1000 - <1/100); ritka (≥1/10 000 - <1/1000); nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**Immunrendszeri betegségek és tünetek**

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiás reakciót

**Pszichiátriai kórképek**

Nem gyakori: szorongás, félelem az Anexate gyors beadása után, amely általában nem igényelt kezelést.

Nem ismert: megvonási tünetek, mint pl. agitáció, szorongás, emocionális labilitás, zavartság, szenzoros zavarok 1 mg vagy nagyobb adag gyors beadását követően azoknál a betegeknél, akik az Anexate alkalmazását megelőző hetekben bármikor nagy adag benzodiazepint kaptak és/vagy hosszan tartó benzodiazepin kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont); pánik rohamok (amennyiben már előfordult pánik roham korábban); kóros sírás, agitáció, agresszív reakciók.

Gyermekeknél a mellékhatások általában a felnőtteknél észleltekhez hasonlóak. Beszámoltak kóros sírásról, agitációról és agresszív reakciókról az ‘éber’ szedálás felfüggesztése céljából alkalmazott Anexate adagolása után.

**Idegrendszeri betegségek és tünetek**

Nem ismert: epilepsziás rohamok főként ismert epilepsziás betegeknél vagy súlyos májműködési zavar fennállása esetén, főként hosszú távú benzodiazepin kezelés után vagy több különböző gyógyszer egyidejű túladagolása esetén (lásd 4.4 pont).

**Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek**

Nem gyakori: palpitáció az Anexate gyors beadása után, amely általában nem igényelt kezelést.

**Érbetegségek és tünetek**

Nem ismert: átmeneti vérnyomás emelkedés (ébredéskor)

**Emésztőrendszeri betegségek és tünetek**

Gyakori: émelygés, hányás posztoperatív alkalmazás során, főként ha egyidejűleg opiátokat is alkalmaztak.

**A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei**

Nem ismert: kipirulás

**Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók**

Nem ismert: hidegrázás az Anexate gyors beadása után, amely általában nem igényelt kezelést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Több különböző gyógyszer egyidejű túladagolásakor, főként ha ezek között ciklikus antidepresszánsok is vannak, a benzodiazepin hatás Anexate-val történő felfüggesztése következtében megjelenhetnek egyes toxikus hatások (pl. konvulziók és szívritmuszavarok).

Az Anexate túladagolásának nincs specifikus ellenszere. Általános támogató kezelést kell alkalmazni, beleértve az életfunkciók ellenőrzését és a beteg klinikai állapotának megfigyelését.

Az Anexate akut túladagolására vonatkozóan embereknél csak nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Még a szokásosnál nagyobb adagban (100 mg flumazenil) adva sem váltott ki toxikus tüneteket.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

**Farmakoterápiás csoport:** antidotumok, ATC kód:V03AB25

A benzodiazepin antagonista Anexate (flumazenil), imidazobenzodiazepin származék, mely specifikusan kötődik a benzodiazepin-receptorokhoz, így kompetitív módon gátolja az ezen receptorokon ható anyagok központi idegrendszerre kifejtett hatását. Állatkísérletekben a benzodiazepin-receptorokhoz affinitást mutató vegyületek hatását gátolta, de nem gátolta azon anyagok hatását, melyek nem kötődnek a benzodiazepin receptorokhoz, pl. barbiturátok, etanol, meprobamat, GABA mimetikumok, adenozin receptor agonisták, és más vegyületek, de megfordította a benzodiazepin receptorok nem-benzodiazepin agonistáinak hatását, pl.a ciklopirrolonok (pl. zopiklon) és triazolopiridazinok hatását.

A benzodiazepinek altató-nyugtató hatását az Anexate intravénás injekciója gyorsan felfüggeszti (30-60 másodperc), de a hatás az antagonista és agonista dózis arányától, valamint felezési idejétől függően, a következő néhány órában fokozatosan visszatérhet. Egészséges önkénteseken az iv. Anexate antagonizálta a benzodiazepin agonisták által kiváltott szedációt, amnéziát és pszichomotoros zavart. A flumazenilnek enyhe intrinsic agonista (pl. görcsgátló) hatása lehet.

Állatokat nagydózisú benzodiazepinekkel több héten át kezelve, az Anexate benzodiazepin megvonási tüneteket váltott ki (görcsöket is). Hasonló hatást figyeltek meg emberen is.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A flumazenil farmakokinetikája dózisarányos a terápiás tartományban és azon túl is, 100 mg-ig.

Eloszlás:A flumazenil gyenge lipofil bázis, kötődése a fehérjékhez kb 50%-os, 2/3 részben albuminhoz kötődik. Nagymértékben eloszlik a szövetekben. A vegyület átlagos eliminációs felezési ideje 53 perc. Az átlagos eloszlási térfogat egyensúlyi állapotban (Vss=0,95 l/kg), hasonló a szerkezetileg rokon benzodiazepinekéhez, ami a készítmény szöveti kötődésére vagy megoszlására mutat.

Biotranszformáció:A flumazenil nagymértékben metabolizálódik a májban. Humán vizeletben a fő metabolit a karboxilsav, szabad és glükuronid formában. A fő metabolitnak farmakológiai tesztekben nincs benzodiazepin agonista vagy antagonista hatása.

Elimináció:A flumazenil csaknem teljes mértékben (99%) nem renális úton eliminálódik. Az alacsony vese clearance arra utal, hogy a készítmény aktívan reabszorbeálódik.

Radioaktívan jelölt hatóanyaggal végzett vizsgálatokban a teljes elimináció 72 óra alatt történt meg, a radioaktivitás 90-95%-a a vizeletben detektálható a metabolitok miatt, a széklettel 5-10% ürül. Az Anexate hatóanyagának össz plazma clearance-e átlagosan 1 liter per perc és csaknem teljes egészében a máj clearance-nek tulajdonítható.

A flumazenil intravénás infúziója alatt fogyasztott étel a clearance 50%-os növekedését okozza, ami valószínűleg a máj étkezés alatt megnövekedett vérátáramlásának eredménye.

Egyes benzodiazepinek, pl. a midazolam, flunitrazepam, vagy lormetazepam együttadásakor, az Anexate hatóanyagának farmakokinetikai paraméterei lényegében nem változtak meg.

Az etanol és a flumazenil között nincs farmakokinetikai kölcsönhatás.

Nincs különbség a farmakokinetikában egyszeri vagy többszöri adagolás után. A készítmény nem kumulálódik.

Az eddig végzett farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a májelégtelenségben szenvedő betegeknél a flumazenileliminációs felezési ideje kétszeresére nő (1,3 óra a közepesen súlyos és 2,4 óra súlyos májkárosodásban), a szisztémás clearance nagyjából megfeleződik. Ezeken a betegeken célszerű a dózist egyénileg megállapítani.

A farmakokinetika változatlan idős betegeken, veseelégtelenségben és hemodializált betegeken és nem függ a beteg nemétől.

Gyermekek

1 évesnél idősebb gyermekeknél az eliminációs felezési idő rövidebb és változatosabb, mint a felnőtteknél, Körülbelül 40 perc ami 20 és 75 perc között változik, A clearance és a megoszlási volumen azonban hasonló a felnőttekéhez, a testsúlyt figyelembe véve.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az állatkísérletes toxikológiai vizsgálatokban az Anexate toxicitása alacsony volt és nem volt mutagén hatása.

Az akut toxikológiai vizsgálatokban a flumazenil intravénás LD50 160 mg/ttkg volt egéren, 120 mg/ttkg hím patkányon és 160 mg/ttkg nőstény patkányon.

A per os LD50 2500 és 1300 mg/ttkg volt hím ill. nőstény egéren és 4200 és 2200 mg/ttkg hím ill. nőstény patkányon.

A 13 hetes per os toxicitási vizsgálatban a patkányok az 5 és 25 mg/ttkg-os adagot jól tolerálták, a májsúly nőtt nőstényeken 125 mg/ttkg-ot adva. Kutyán kezdetben enyhe szedációt figyeltek meg 20 és 80 mg/ttkg adásakor, 5 mg/kg nem fejtett ki észlelhető hatást.

Hét tesztrendszer közül hatban semmiféle mutagén hatást nem észleltek. Enyhe DNS módosító hatást figyeltek meg egy *in vitro* rendszerben, bár csak citotoxikus koncentráció esetén. További két vizsgálat, az egyik közülük in vivo, nem erősítette meg ezt a hatást.

A reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem jeleztek hatást a fertilitásra és a reprodukciós viselkedésre. Maximum 150 mg/ttkg-os dózisokat vizsgálva patkányon és nyúlon a normáltól eltérő viselkedést nem figyeltek meg egyik fajon sem.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Dinátrium-edetát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

A csomagoláson feltüntetett lejárati időn túl nem használható fel.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

5 ml oldat zöld és lila kódgyűrűvel és kék törőponttal ellátott színtelen üvegampullába töltve. 5 ampulla papírtálcán, dobozban.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Infúzióban adva 5%-os glükózzal, Ringer-laktát oldattal vagy 0,9%-os izotóniás sóoldattal hígítható. Ha az Anexate-ot fecskendőbe szívják, vagy keverik bármelyik előbbi oldattal, 24 óra múlva már nem használható fel. Az adagot titrálni kell a kívánt hatás elérése céljából. Az injekciós oldatot az ampulla felnyitása után azonnal fel kell használni, mert nem tartalmaz konzerválószert.

Az elkészített infúziós oldatot 24 óra hosszat lehet szobahőmérsékleten tárolni, de az általános elveknek megfelelően az elkészítés után amint lehet, fel kell használni.

A már kinyitott ampulla fel nem használt tartalmát ki kell önteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✠ (egy keresztes)

Osztályozás: **II./3 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997 évi CLIV. Törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

OGYI-T-1465/01

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1990. január 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. január 17.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2020. október 1.