

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NEDIS 20 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține pantoprazol 20 mg (sub formă de pantoprazol sodic sesquihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, inscripționate cu "P 20" cu cerneală neagră pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NEDIS este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al simptomelor bolii de reflux (de exemplu pirozis, regurgitare acidă) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 20 mg pantoprazol (un comprimat) pe zi.

Poate fi necesară administrarea de comprimate timp de 2-3 zile consecutiv pentru a se obține ameliorarea simptomelor. După ameliorarea completă a simptomelor, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul nu trebuie să depășească 4 săptămâni fără recomandarea unui medic.

Dacă nu se obține ameliorarea simptomelor în 2 săptămâni de tratament continuu, pacientul trebuie instruit să se adreseze unui medic.

Grupuri speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la cei cu afectare a funcției renale sau hepatice.

Copii și adolescenți

NEDIS nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, ca urmare a datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Comprimatele gastrorezistente de NEDIS 20 mg nu trebuie mestecate sau zdrobite, ci trebuie înghițite întregi cu lichid înainte de masă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).

Administrarea concomitentă cu atazanavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze unui medic dacă:

- Prezintă scădere neintenționată în greutate, anemie, sângerare gastro-intestinală, disfagie, vărsături persistente sau cu sânge, deoarece medicamentul poate estompa simptomele și întârzia diagnosticarea unei afecțiuni severe. În aceste cazuri, trebuie exclusă existența unei afecțiuni maligne.
- Au avut ulcer gastric sau au suferit o intervenție chirurgicală gastro-intestinală.
- Se află sub tratament simptomatic continuu al indigestiei sau pirozisului de cel puțin 4 săptămâni.
- Prezintă icter, insuficiență hepatică sau afecțiuni hepatice.
- Prezintă orice boală gravă care le afectează starea generală de sănătate.
- Au vârsta peste 55 de ani și prezintă simptome noi sau modificate recent.

Pacienții cu simptome de indigestie sau pirozis recurente pe termen lung trebuie să se prezinte la medic pentru consultații la intervale regulate. În mod special, pacienții cu vârsta peste 55 de ani care iau zilnic orice fel de tratament fără prescripție pentru indigestie sau pirozis trebuie să informeze farmacistul sau medicul.

Pacienții nu trebuie să utilizeze concomitent un alt inhibitor al pompei protonice sau antagonist al receptorilor H₂.

Pacienții trebuie să se adreseze medicului înainte de administrarea acestui medicament dacă urmează să li se efectueze o endoscopie sau un test respirator cu uree.

Pacienții trebuie consiliați în privința faptului că aceste comprimate nu asigură ameliorare imediată. Aceștia pot începe să prezinte o ameliorare a simptomelor după aproximativ o zi de tratament cu pantoprazol, însă pentru controlul complet al pirozisului, poate fi necesară administrarea timp de 7 zile consecutiv. Pacienții nu trebuie să utilizeze pantoprazol pentru prevenție.

Infecții gastrointestinale bacteriene

Aciditatea gastrică redusă, indiferent de etiologie – inclusiv datorită inhibitorilor pompei protonice – crește numărul de bacterii gastrice prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratatul cu medicamente care reduc aciditatea conduce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella*, *Campylobacter* sau *Clostridium difficile*.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea

administrării NEDIS. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni.

Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu NEDIS trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

NEDIS poate reduce absorbția substanțelor active a căror biodisponibilitate este dependentă de pH-ul gastric (de exemplu ketoconazol).

S-a demonstrat că prin administrarea concomitentă de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg cu omeprazol (40 mg o dată pe zi) sau de atazanavir 400 mg cu lansoprazol (60 mg în doză unică) la voluntari sănătoși s-a obținut o reducere substanțială a biodisponibilității atazanavirului. Absorbția atazanavirului este pH-dependentă. În consecință, pantoprazolul nu trebuie administrat concomitent cu atazanavir (vezi pct. 4.3).

Deși în studiile clinice cu privire la farmacocinetică nu au fost observate interacțiuni în timpul administrării concomitente de fenprocumonă sau warfarină, au fost raportate câteva cazuri izolate de modificări ale Raportului Internațional Normalizat (INR) în timpul tratamentului concomitent în perioada după punerea pe piață. În consecință, la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice (de 4 exemplu fenprocumonă sau warfarină), se recomandă monitorizarea timpului de protrombină/INR-ului după inițierea, terminarea sau în timpul utilizării neregulate de pantoprazol.

Utilizarea concomitentă a metotrexatului în doze mari (de ex. 300 mg) și a inhibitorilor de pompă de protoni a fost raportată cu creșterea concentrației de metotrexat la anumiți pacienți. De aceea trebuie să se ia în considerare o întrerupere temporară a utilizării de pantoprazol în schemele de tratament în care sunt utilizate doze mari de metotrexat, de exemplu cancer și psoriazis.

Pantoprazolul este metabolizat în ficat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450. Nu poate fi exclusă o interacțiune a pantoprazolului cu alte substanțe care sunt metabolizate de același sistem enzimatic. Cu toate acestea, nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic în testele specifice cu carbamazepină, cafeină, diazepam, diclofenac, digoxină, etanol, glibenclamidă, metoprolol, naproxen, nifedipină, fenitoină, piroxicam, teofilină și contraceptive orale conținând levonorgestrel și etinil estradiol.

Nu au existat interacțiuni cu antiacide administrate concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea pantoprazolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Studiile preclinice nu au indicat dovezi de afectare a fertilității sau efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. NEDIS nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pantoprazolul este excretat în lapte, la om. Studiile la animale au arătat excreția pantoprazolului în lapte. NEDIS nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

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

NEDIS nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pot să apară reacții adverse la medicament cum sunt amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Este posibil ca aproximativ 5% dintre pacienți să manifeste reacții adverse la medicament. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt diareea și cefaleea, ambele apărând la aproximativ 1% dintre pacienți. Pentru pantoprazol au fost raportate următoarele reacții adverse.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul următor, reacțiile adverse sunt împărțite conform clasificării MedDRA în funcție de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvență Clasă de aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Agranulocitoză	Trombocitopenie; Leucopenie, Pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice și șoc anafilactic)		
Tulburări metabolice și de nutriție			Hiperlipidemii și creșteri ale valorilor serice ale lipidelor (trigliceride, colesterol); modificări în greutate		Hiponatremie, Hipomagneziemie Hipocalcemie ¹
Tulburări psihice		Tulburări de somn	Depresie (și toate agravările)	Dezorientare (și toate agravările)	Halucinații; confuzie (în special la pacienții predispuși, precum și agravarea acestor simptome dacă sunt preexistente)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee; amețeală	Modificări ale gustului		Parestezie
Tulburări oculare			Tulburări de vedere / vedere încetoșată		

Tulburări gastro-intestinale	Polipi ai glandelor fundice (benigni)	Diaree; greață / vărsături; distensie abdominală și balonare; constipație; xerostomie; durere și disconfort abdominal			Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare		Valori serice crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze, γ -GT)	Valori serice crescute ale bilirubinei		Leziuni hepatocelulare; icter; insuficiență hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie / exantem / erupție; prurit	Urticarie; edem angioneurotic		Sindrom Stevens-Johnson; sindrom Lyell; eritem polimorf; fotosensibilitate Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct 4.4).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralгии; mialгии		
Tulburări renale și ale căilor urinare					Nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, oboseală, stare generală de rău	Temperatură crescută a corpului; edem periferic		

¹Hipocalcemie în asociere cu hipomagneziemie

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Dozele de până la 240 mg administrate intravenos într-o perioadă de 2 minute au fost bine tolerate. Deoarece pantoprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, nu este ușor dializabil.

În cazul supradozajului cu semne clinice de intoxicație, în afara tratamentului simptomatic și de susținere nu pot fi făcute recomandări terapeutice specifice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tulburări legate de aciditate, inhibitori ai pompei protonice, codul ATC: A02BC02

Mecanism de acțiune

Pantoprazolul este un benzimidazol substituit care inhibă secreția acidului clorhidric la nivelul stomacului prin blocarea specifică a pompelor protonice ale celulelor parietale.

Pantoprazolul este convertit la forma sa activă, o sulfonamidă ciclică, în mediul acid din celulele parietale unde inhibă enzima H⁺, K⁺-ATP-ază, adică în etapa finală de producere a acidului clorhidric la nivelul stomacului.

Inhibarea depinde de doză și afectează atât secreția bazală, cât și pe cea stimulată de acid. La majoritatea pacienților, remisia simptomelor pirozisului și refluxului acid sunt obținute în 1 săptămână. Pantoprazolul reduce aciditatea de la nivelul stomacului și, astfel, crește nivelul de gastrină în mod proporțional cu reducerea acidității. Creșterea nivelului de gastrină este reversibilă. Deoarece pantoprazolul se leagă de enzimă distal de nivelul receptorului, acesta poate inhiba secreția de acid clorhidric în mod independent de stimularea acestuia de către alte substanțe (acetilcolină, histamină, gastrină). Efectul este același indiferent dacă substanța activă este administrată pe cale orală sau intravenoasă.

Valorile gastrinei à jeun cresc sub tratament cu pantoprazol. În cazul utilizării de scurtă durată, în majoritatea cazurilor acestea nu depășesc limita superioară a valorilor normale. În cazul tratamentului de lungă durată, nivelurile gastrinei se dublează în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, creșteri excesive apar doar în cazuri izolate. În consecință, se observă doar o creștere ușoară până la moderată a numărului de celule endocrine specifice (ECL) de la nivelul stomacului, într-o minoritate de cazuri, în timpul tratamentului de lungă durată (hiperplazie simplă până la adenomatoidă). Totuși, conform studiilor realizate până în prezent, formarea de precursori carcinoizi (hiperplazie atipică) sau carcinoizi gastrici constatați în experimentele la animale (vezi pct. 5.3) nu a fost observată la om.

Eficacitate clinică

Într-o analiză retrospectivă a 17 studii efectuate la 5960 de pacienți cu boală de reflux gastro-esofagian (BRGE) care au fost tratați cu 20 mg pantoprazol în monoterapie, simptomele asociate cu refluxul acid, de exemplu pirozis și regurgitarea acidă, au fost evaluate în conformitate cu metodologia standardizată. O condiție pentru studiile selectate a fost să aibă cel puțin un punct de înregistrare pentru simptomatologia refluxului acid o dată la 2 săptămâni. În aceste studii, diagnosticul BRGE s-a

bazat pe evaluarea endoscopică, cu excepția unui studiu în care includerea pacienților s-a bazat doar pe simptomatologie.

În aceste studii, procentul pacienților care au prezentat ameliorarea completă a piroziselui după 7 zile a variat între 54,0% și 80,6% în grupul tratat cu pantoprazol. După 14 și 28 de zile, ameliorarea completă a piroziselui a fost prezentă la 62,9% până la 88,6%, respectiv la 68,1% până la 92,3% dintre pacienți.

Pentru ameliorarea completă a regurgitării acide au fost obținute rezultate similare ca în cazul piroziselui. După 7 zile, procentul pacienților la care s-a obținut încetarea completă a regurgitării acide a variat între 61,5% și 84,4%, după 14 zile între 67,7% și 90,4%, iar după 28 de zile între 75,2% și 94,5%.

Pantoprazolul s-a dovedit în mod constant a fi superior față de placebo și antagoniști ai receptorilor histaminergici (ARH₂) și nu inferior față de alte IPP. Ratele de ameliorare a simptomelor de reflux acid au fost în mare măsură independente de stadiul inițial al BRGE.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretoorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica nu variază după administrarea de doze unice sau repetate. Pentru dozele cuprinse în intervalul 10 - 80 mg, cinetica plasmatică a pantoprazolului este liniară atât după administrarea orală, cât și după cea intravenoasă.

Absorbție

După administrare orală, pantoprazolul este absorbit complet și rapid. Biodisponibilitatea absolută obținută din comprimat a fost identificată ca fiind de aproximativ 77 %. În medie, la aproximativ 2,0 ore – 2,5 ore (t_{max}) după administrarea unei doze orale unice de 20 mg, sunt atinse concentrații serice maxime (C_{max}) de aproximativ 1-1,5 $\mu\text{g/ml}$, iar aceste valori rămân constante după administrarea de doze repetate. Ingestia concomitentă de alimente nu are influență asupra biodisponibilității (ASC sau C_{max}), însă crește variabilitatea timpului de decalare (t_{lag}).

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,15 l/kg, iar legarea de proteinele serice este de aproximativ 98%.

Metabolizare

Pantoprazolul este metabolizat aproape exclusiv în ficat.

Eliminare

Clearance-ul este de aproximativ 0,1 l/oră/kg, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) de aproximativ 1 oră. Au existat puține cazuri de subiecți cu eliminare întârziată. Ca urmare a legării specifice a pantoprazolului de pompele protonice ale celulelor parietale, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu se corelează cu durata mult mai mare a acțiunii (inhibarea secreției de acid).

Eliminarea renală reprezintă calea principală de excreție (aproximativ 80%) pentru metaboliții pantoprazolului; restul este excretat prin fecale. Principalul metabolit existent atât în ser cât și în urină este desmetil pantoprazolul, care este conjugat cu sulfat. Timpul de înjumătățire plasmatică al principalului metabolit (aproximativ 1,5 ore) nu este cu mult mai mare decât cel al pantoprazolului.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă reducerea dozei atunci când pantoprazolul este administrat la pacienți cu funcție renală afectată (inclusiv pacienți sub dializă, care îndepărtează doar cantități neglijabile de pantoprazol). În ceea ce privește subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al pantoprazolului este scurt. Deși principalul metabolit are un timp de înjumătățire plasmatică mai lung (2-3ore), excreția este în continuare rapidă și astfel acumularea nu are loc.

Insuficiență hepatică

După administrarea de pantoprazol la pacienți cu insuficiență hepatică (clasele A, B și C Child-Pugh), valorile timpului de înjumătățire plasmatică au crescut până la 3 - 7 ore și valorile ASC au crescut cu un factor de 3-6, în timp ce C_{max} a crescut doar puțin în comparație cu subiecții sănătoși, respectiv cu un factor de 1,3.

Vârstnici

Creșterile ușoare ale ASC și C_{max} la voluntarii vârstnici în comparație cu subiecții tineri nu au fost relevante din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

În studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuate la șobolani, au fost observate neoplasme neuroendocrine. În plus, într-unul dintre studii, la nivelul fundului gastric al șobolanilor au fost identificate papiloame cu celule scuamoase. Mecanismul care conduce la formarea carcinoizilor gastrici de către benzimidazoli substituiți a fost investigat cu atenție și a permis concluzia că aceasta este o reacție secundară la creșterea masivă a valorilor gastrinei serice apărute la șobolani în timpul tratamentului cronic cu doze mari.

În studiile cu durata de 2 ani realizate la rozătoare s-a observat un număr crescut de tumori hepatice la șobolani (numai într-un singur studiu la șobolani) iar la femelele de șoareci a fost interpretat ca fiind datorat vitezei mari de metabolizare a pantoprazolului în ficat.

În grupul șobolanilor tratați cu cea mai mare doză (200 mg/kg) în cadrul unui studiu cu durata de 2 ani a fost observată o creștere ușoară a transformărilor neoplazice ale tiroidei. Apariția acestor neoplasme este asociată cu modificările induse de pantoprazol asupra descompunerii tiroxinei în ficatul de șobolan. Deoarece doza terapeutică la om este mică, nu sunt de așteptat reacții adverse asupra glandelor tiroide.

În studiile la animale (șobolani) cu 5 mg/kg s-a constatat așa-numitul NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – nivelul la care nu se observă reacții adverse) pentru embriotoxicitate. Investigațiile au indicat lipsa semnelor de afectare a fertilității sau a efectelor teratogene. Penetrarea placentei a fost investigată la șobolan și s-a dovedit a crește odată cu vârsta de gestație. În consecință, concentrația de pantoprazol la făt este crescută la scurt timp înainte de naștere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol

Carbonat de sodiu anhidru

Crospovidonă

Hidroxiopropilceluloză

Talc

Stearat de calciu

Strat protector (barieră de acoperire) 1

Zein F 4000 (regular)

Copolimer acid metacrilic-etilacrilat (1:1)

Strat gastrorezistent (acoperire enterică) 2

Copolimer acid metacrilic-etilacrilat (1:1)

Trietilcitrat

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Film

Opadry Yellow OY-52945 care conține:

Hipromeloza 2910- 5 cp

Dioxid de titan (E 171)

Polietilenglicol 4000

Oxid galben de fer (E 172)

Cerneală de inscripționare

Shellac glaze 45%

Oxid negru de fer (E 172)

Hidroxid de amoniu 28%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din OPA-Al-PVC/Al cu 14 comprimate gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.

Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, spațiul 1, etaj 5

Sector 1, București, România

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12337/2019/01

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări-decembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: august 2019

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2023

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