

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ISICOM 250 mg/25 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține levodopa 250 mg și carbidopa 25 mg sub formă de carbidopa monohidrat 26,99 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe până la alb-gălbui, cu fața superioară plată, cu margini conturate, cu două linii mediane (cu rol de divizare în 4 sferturi egale), iar pe fața inferioară având gravat „Icd 250”.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson și sindromului parkinsonian, în special pentru reducerea perioadei „off” la pacienții tratați anterior cu medicamente ce conțin levodopa/inhibitori de decarboxilază sau cu levodopa în monoterapie și care au prezentat fluctuații motorii.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

În isicom 250 mg/25 mg, carbidopa și levodopa sunt prezente în raport de 1:10 (25 mg carbidopa/250 mg levodopa). Doze de 70-150 mg carbidopa determină inhibarea totală a decarboxilazei periferice.

Regimul terapeutic optim zilnic trebuie stabilit individual, atât în ceea ce privește doza, cât și frecvența administrării, în funcție de gravitatea afecțiunii și de toleranță.

Tratamentul trebuie început cu doze mici care se cresc progresiv. Pacienții trebuie monitorizați atent în perioada de stabilire a dozei, în special în ceea ce privește apariția sau agravarea senzației de greață sau a mișcărilor involuntare anormale, incluzând diskinezii, coree și distonie. Dacă apar reacții adverse, în primul rând trebuie oprită creșterea dozelor. Doza poate fi scăzută temporar; creșterea ulterioară se va realiza la intervale mai mari decât anterior.

isicom este destinat administrării la adulți.

*Pacienți care nu au fost tratați cu levodopa*

Doza inițială recomandată este de 125-250 mg levodopa pe zi (1/2 comprimat isicom 250 mg/25 mg administrat o dată sau de 2 ori pe zi). Doza poate fi crescută cu 125 mg zilnic (1/2 comprimat isicom 250 mg/25 mg) sau la intervale de 2 zile, în funcție de necesar, până la realizarea răspunsului eficace.

Răspunsul terapeutic a fost observat, de regulă, într-o zi, uneori, chiar după prima doză. Obișnuit, dozele eficace sunt atinse în decurs de o săptămână.

În general, se recomandă o doză zilnică de 750-1000 mg levodopa (3-4 comprimate isicom 250 mg/25 mg), doza mai mare fiind indicată numai în cazuri foarte rare. Nu trebuie depășită doza maximă de 2000 mg levodopa (8 comprimate isicom 250 mg/25 mg) pe zi. De regulă, reacțiile adverse limitează aceste doze mari și poate fi necesar un tratament asociat (de exemplu, cu un agonist al dopaminei).

Doza zilnică poate fi administrată fracționat, în funcție de necesar și de toleranță, în mai multe prize, variabile ca număr (în mod obișnuit 3-4 sau 7).

#### *Pacienți tratați cu levodopa (fără inhibitor de decarboxilază)*

Tratamentul cu levodopa trebuie întrerupt cu cel puțin 12 ore înainte începerii terapiei cu isicom 250 mg/25 mg. Cel mai ușor mod pentru a face aceasta este de a administra isicom 250 mg/25 mg ca primă doză de dimineață, după o noapte fără levodopa. Doza de isicom 250 mg/25 mg trebuie să reprezinte aproximativ 20% din doza de levodopa a zilei precedente.

isicom 250 mg/25 mg trebuie administrat cu un lichid și o mică gustare (de exemplu, biscuiți), preferabil cu 30 minute înainte sau cu 90 minute după mese.

În caz de manifestări gastro-intestinale grave, se pot administra ocazional antiemetice, cum este domperidona.

### **4.3. Contraindicații**

- hipersensibilitate la levodopa, carbidopa sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- glaucom cu unghi îngust;
- tratament în asociere cu inhibitori MAO, cu excepția inhibitorilor selectivi MAO-B (de exemplu, clorhidrat de selegilină)(vezi pct. 4.5);
- pacienți cu leziuni cutanate nediate, suspecte sau cu antecedente de melanom, deoarece levodopa poate activa un melanom malign;
- pacienți cu psihoze grave.

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

isicom nu este recomandat pentru tratamentul reacțiilor extrapiramidale induse medicamentos sau al coreei Huntingdon.

Se recomandă evaluări periodice ale funcțiilor hepatice, hematopoietică, cardiovasculară și renală, mai ales în timpul perioadei de ajustare a dozei. În cursul tratamentului, pacienții trebuie examinați la intervale regulate, pentru tulburări psihice și depresii. Pacienții cu psihoze în antecedente trebuie tratați cu prudență.

isicom trebuie administrat cu deosebită prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare grave, pulmonare, astm bronșic, afecțiuni renale, hepatice, hematopoietice sau endocrine. Acest lucru este valabil și pentru pacienții cu antecedente de convulsii.

isicom trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente de ulcer gastro-duodenal (posibilitate de hemoragie gastro-intestinală superioară) sau de infarct miocardic cu aritmii atriale, nodale sau ventriculare. Funcția cardiacă trebuie monitorizată cu atenție deosebită la acești pacienți, în timpul perioadei de ajustare inițială a dozei.

La pacienții cu glaucom cronic cu unghi deschis, se recomandă măsurarea regulată a presiunii intraoculare.

La întreruperea bruscă a tratamentului antiparkinsonian, a fost raportat sindrom malign, cu creșterea temperaturii corpului, rigiditate musculară, tulburări mintale și creșterea creatinfosfokinazei serice. De aceea, orice reducere bruscă a dozei sau întrerupere a isicom trebuie supravegheată cu atenție. Dacă este necesară anestezie generală, tratamentul cu isicom poate fi continuat atât timp cât pacientului i se pot administra lichide și medicamente pe cale orală. În cazul în care tratamentul trebuie întrerupt temporar, administrarea isicom poate fi reluată imediat ce pacientului i se poate administra medicație pe cale orală, cu aceeași doză zilnică ca înainte.

Levodopa a fost asociată cu somnolența sau inducerea bruscă a somnului, caz în care sunt necesare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Foarte rar s-a raportat adormirea bruscă în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără conștientizare sau semne premonitorii.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării isicom la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

#### Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru depistarea tulburărilor compulsive. Pacienții și aparținătorii trebuie avertizați că simptomele comportamentale ale tulburărilor obsesiv-compulsive, inclusiv jocul de noroc patologic, libidoul crescut și hipersexualitatea, cheltuieli sau cumpărături compulsive, tulburări compulsive de hrănire temporare și permanente pot să apară la pacienții tratați cu agonisți dopaminergici care conțin levodopa, inclusiv isicom. Dacă apar astfel de simptome, se recomandă reevaluarea tratamentului.

isicom poate produce o reacție fals pozitivă, când se folosește un dipstick pentru a testa corpii cetonici urinari; această reacție nu este modificată prin fierberea urinei. Folosirea metodelor glucozo-oxidazei poate da reacții fals negative pentru glicozurie.

### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### *Antihipertensive*

Pacienții care iau tratament antihipertensiv și încep concomitent tratament cu levodopa pot prezenta episoade de hipotensiune ortostatică. Poate fi necesară ajustarea dozelor.

#### *Antidepresive*

Rareori, reacții precum hipertensiune sau diskinezie, au fost raportate la administrarea concomitentă cu antidepresive triciclice (vezi pct. 4.3).

#### *Anticolinergice*

Anticolinergicele pot afecta absorbția și implicit eficacitatea isicom.

#### *Fier*

Studiile au demonstrat o scădere a biodisponibilității carbidopa și / sau levodopa, atunci când sunt co-administrate cu sulfat feros sau gluconat feros.

#### *Alte medicamente*

Nu există date care să excludă folosirea concomitentă cu antiparkinsoniene.

Antagoniștii receptorilor D<sub>2</sub> dopaminergici (ex. fenotiazine, butirofenone și risperidonă) și izoniazida pot reduce efectul terapeutic al levodopa. Efectele benefice ale levodopa în boala Parkinson pot fi reduse de papaverină și fenitoină. Pacienții tratați concomitent cu aceste medicamente trebuie monitorizați pentru scăderea răspunsului terapeutic.

Co-administrarea cu selegilina se poate asocia cu hipotensiune ortostatică severă (vezi pct. 4.3).

Deoarece levodopa competiționează cu anumiți amino-acizi, absorbția isicom poate fi scăzută la pacienții cu o dietă bogată în proteine.

Eficiența isicom nu este afectată de doze mici de vitamina B6.

### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Există puține informații disponibile referitoare la efectele carbidopa/levodopa asupra sarcinii la om. Atât levodopa, cât și combinațiile de levodopa și carbidopa au determinat malformații viscerale și osoase în studii la animale. La om, levodopa traversează bariera feto-placentară. Ca urmare, utilizarea isicom 250 mg/25 mg la femeile gravide se va face numai dacă medicul consideră că beneficiul tratamentului pentru mamă justifică riscul potențial fetal. Pacientele trebuie sfătuite să informeze medicul dacă rămân gravide sau intenționează să rămână gravide în timpul tratamentului cu isicom 250 mg/25 mg.

Nu se știe dacă carbidopa se excretă în laptele matern. Intr-un studiu la o mamă cu boala Parkinson s-a raportat excreția de levodopa în lapte. Combinația levodopa/carbidopa inhibă secreția de prolactină și, ca urmare, lactația. Deoarece, multe medicamente se excretă în laptele matern și datorită potențialului de

reacții adverse la sugari, în funcție de importanța tratamentului pentru mamă, se va decide fie întreruperea alăptării, fie a tratamentului.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Răspunsul la tratament poate varia mult inter-individual. Pacienții tratați cu levodopa care au prezentat somnolență și inducerea bruscă a somnului trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje în timpul tratamentului cu isicom 250 mg/25 mg.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar frecvent în timpul tratamentului cu levodopa/carbidopa sunt datorate acțiunii centrale neurofarmacologice ale dopaminei. Aceste reacții în mod uzual diminuează la reducerea dozei de levodopa.

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme</b>	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 $< 1/10000$
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie, anemie hemolitică și nehemolitică, trombocitopenie	Agranulocitoză
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Creștere în greutate, scădere în greutate		
Tulburări psihice	Halucinații, confuzie, coșmaruri, somnolență, fatigabilitate, insomnie, depresie cu tentative foarte rare de suicid, euforie, demență, episoade psihotice, stare de excitabilitate		Agitație, teamă, capacitate scăzută de gândire, dezorientare, libidou crescut, amorțeală	
Tulburări ale sistemului nervos	Diskinezie, mișcări coreice și distonie, episoade „ON-OFF”, amețeli, bradikinezie (episoade „ON-OFF”) <sup>1</sup> , somnolență <sup>2</sup>	Ataxie, amplificarea tremorului la nivelul mâinilor	Sindrom neuroleptic malign, parestezii, căderi, tulburări de mers, trismus, cefalee, convulsii	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată, blefarospasm (vezi pct. 4.9), activarea unui sindrom Horner latent, diplopie, midriază, crize oculogire	

Tulburări cardiace	Palpitații, aritmii			
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ortostatică, stare de leșin, sincopă	Hipertensiune arterială	Flebită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Disfonie, dureri toracice	Dispnee, respirație anormală	
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, xerostomie, gust amar	Constipație, diaree, sialoree, disfagie, flatulență	Dispepsie, dureri gastro-intestinale, salivă închisă la culoare, bruxism, sughiț, sângerări gastro-intestinale, senzație de arsură la nivelul limbii, ulcerații duodenale	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Edeme	Edem angioneurotic, urticarie, prurit, eritem facial, alopecie, exantem, hipersudorație, transpirație închisă la culoare, melanom malign, purpură Henoch-Schönlein	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Crampe musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Urină închisă la culoare	Retenție urinară, incontinență urinară, priapism	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Slăbiciune, stare generală de rău		

<sup>1</sup>Bradikinezia (episoadele „ON-OFF”) poate apărea după câteva luni sau ani de la inițierea tratamentului cu levodopa și este probabil în legătură cu progresia bolii. Poate fi necesară o ajustare a schemei de dozare și a intervalelor dintre doze.

<sup>2</sup> Administrarea de levodopa/carbidopa este asociată cu somnolența și în cazuri foarte rare cu somnolența excesivă în timpul zilei și episoade de instalare bruscă a somnului. Au fost raportate alte reacții adverse asociate combinației levodopa/carbidopa, inclusiv cu isicom:

*Tulburări obsesiv-compulsive:* la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice care conțin levodopa, inclusiv isicom, pot să apară jocul de noroc patologic, libidoul crescut și hipersexualitatea, cheltuieli sau cumpărături compulsive, mâncatul în exces și tulburări compulsive de hrănire (vezi pct. 4.4 “Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

*Rezultate de laborator*

Următoarele valori anormale de laborator au fost raportate în timpul tratamentului cu levodopa/carbidopa și astfel trebuie luată în calcul la tratarea pacienților cu isicom: creșterea ureei, fosfatazei alcaline, transaminazelor (AST, ALT), LDH, bilirubinei, glucozei serice, creatininei, acidului uric și a testului Coombs pozitiv, scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului. A fost raportată prezența leucocitelor, hematiilor și a bacteriilor în urină. Levodopa/carbidopa și deci isicom poate determina un rezultat fals pozitiv, în cazul determinării cetonei urinare cu benzile de testare; această reacție nefiind modificată prin fierberea probei de urină. Utilizarea metodelor glucozoxidazei pot duce la un rezultat fals negativ pentru glucozurie.

#### 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 <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj trebuie avută în vedere o intoxicație medicamentoasă multiplă, de exemplu în cazul tentativei de suicid.

Manifestările supradozajului sunt similare din punct de vedere calitativ cu reacțiile adverse, dar au o intensitate mai mare.

Manifestările tipice pot include:

- greață, vărsături;
- inițial hipertensiune arterială, apoi hipotensiune ortostatică, tahicardie;
- stare de excitație, confuzie, hipersudorație, anxietate, stări psihotice cu halucinații.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu levodopa/carbidopa; ca urmare, trebuie inițiate măsurile de susținere adecvate.

În caz de supradozaj acut, trebuie menținute căile aeriene permeabile și asigurate o ventilație și oxigenare adecvate. Trebuie luate în considerare măsuri generale, cum sunt provocarea precoce a vărsăturilor, lavaj gastric (după intubație, dacă pacientul este inconștient), administrarea de cărbune activat și fluide intravenos.

Pacienții necesită monitorizarea atentă a funcțiilor cardiovasculare și pulmonară. Trebuie efectuată ECG, pentru a detecta posibile aritmii, care pot necesita tratament cu medicamente antiaritmice. Monitorizarea trebuie continuată până când pacientul își revine.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiparkinsoniene, medicamente dopaminergice, dopamină și derivați, codul ATC: N04BA02.

Levodopa (L-3-4-dihidroxi-fenil-alanina) este un precursor al sintezei catecolaminelor, care nu are practic acțiuni farmacologice, efectele principale fiind determinate de către produsul ei de decarboxilare, dopamina. Aproximativ 95% din levodopa administrată oral este rapid decarboxilată în periferie la dopamină, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Pe de altă parte, levodopa traversează bariera

hemato-encefalică, unde prin decarboxilare crește concentrația de dopamină cerebrală. Carbidopa, un inhibitor al decarboxilării levodopa, este asociată cu levodopa în isicom 250 mg/25 mg, permițând unei proporții mai mari de levodopa să ajungă la locul de acțiune. Când este administrată în monoterapie, în dozele recomandate pentru tratamentul bolii Parkinson, în general, carbidopa va intensifica acțiunea farmacologică a levodopei.

La pacienții cu boala Parkinson, dopamina acționează prin refacerea depozitelor epuizate de dopamină la nivelul terminațiilor nervoase dopaminergice. Au fost identificate două grupuri de receptori post-sinaptici ai dopaminei: receptori de tip D<sub>1</sub> (*D<sub>1</sub> like*), incluzând receptorii D<sub>1</sub> și D<sub>5</sub>, și receptori de tip D<sub>2</sub> (*D<sub>2</sub> like*), incluzând receptorii D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> și D<sub>4</sub>.

Dopamina este unul dintre neurotransmitătorii centrali, iar acțiunile ei farmacologice nu sunt restrânse numai la ganglionii bazali. Dopamina inhibă secreția de prolactină a glandei hipofizare și are un rol important în fiziopatologia tulburărilor psihice.

În plus, levodopa are efecte periferice pe receptorii alfa și beta-adrenergici, prin intermediul metabolitului său, dopamina.

## 5.2. Proprietăți farmacocinetice

După administrare pe cale orală, aminoacidul levodopa este absorbit rapid și în proporție mare la nivelul intestinului subțire (aproximativ 88 %) prin intermediul unui mecanism de transport activ pentru aminoacizii aromatici. Mărimea absorbției este influențată de motilitatea și circulația de la nivelul tractului gastro-intestinal, de conținutul acid și de nivelul de umplere al stomacului. Ingestia concomitentă a unor mese bogate în proteine reduce absorbția levodopa, deoarece alți aminoacizi intră în competiție cu aceasta pentru mecanismul de transport; aceasta reduce efectul terapeutic.

Biodisponibilitatea levodopa după administrare pe cale orală este de aproximativ 33%, deoarece cea mai mare parte din doză este metabolizată la nivelul tractului gastro-intestinal. Administrarea concomitentă a inhibitorului decarboxilazei, carbidopa, previne într-o măsură mai mare decarboxilarea levodopa în periferie. Ca urmare, doza de levodopa necesară pentru atingerea efectelor clinice comparabile poate fi redusă la cel puțin 20% din doza necesară în monoterapie. Levodopa nu este legată de proteinele plasmatiche.

Următorii parametrii farmacocinetici ai levodopei au fost determinați într-un studiu cu isicom 250 mg/25 mg administrat în doză unică la voluntari sănătoși de sex masculin (n = 24):

$$C_{\max} \text{ (ng/ml)} = 2363 + 1012, T_{\max} \text{ (ora)} = 1,12 \pm 0,87, T_{1/2} \text{ (ora)} = 1,28 \pm 0,23$$

Levodopa este metabolizată în proporție mare și metaboliții săi sunt excretați în cea mai mare parte pe cale renală. Principalul ei metabolit, dopamina, este scindată în principal la acid 3,4-dihidroxi-fenil-acetic și acid homovanilic. În lichidul cefalorahidian se regăsesc acidul 3,4-dihidroxi-fenil-acetic, acidul homovanilic și 3-O-metildopa, în plus față de levodopa și dopamina. 50-60% din doza de carbidopa administrată și metaboliții săi se excretă pe cale renală, iar metaboliții săi se regăsesc în special sub formă conjugată.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### *Studii de toxicitate după doza unică*

DL<sub>50</sub> a unui amestec 1 : 10 de carbidopa și levodopa la șoarece a fost de 3440 mg/kg (interval de confidență 95%, variind de la 3120 mg/kg la 3790 mg/kg). Moartea s-a produs la 1 oră până la 4 zile după administrare. Semnele de intoxicație au inclus creșterea activității, convulsii, piloerecție și ridicarea cozii.

### *Studii de toxicitate după doze repetate*

Levodopa/carbidopa a fost administrată la diferite specii, timp de până la 2 ani (doze de până la 100 mg levodopa/kg și zi și 10 mg carbidopa/kg și zi).

Cele mai multe efecte observate au fost legate de acțiunea farmacologică centrală a dopaminei (hiperactivitate, incoordonare și slabiciune musculară). De asemenea, au fost observate reducerea creșterii ponderale și hipertrofia tranzitorie a glandelor salivare. Nu au fost raportate decese la animalele incluse în aceste studii de lungă durată.

### *Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere*

Studiile efectuate au arătat că levodopa/carbidopa produce anomalii scheletice și viscerale, atunci când este administrată la iepure, în doze de 125/62,5 mg/kg și zi. Aceste malformații par să fie legate de levodopa, și nu de carbidopa, și nu au apărut la șoarece și șobolan.

#### *Studii de genotoxicitate*

În unele studii s-au observat efecte mutagene ușoare ale levodopa și carbidopa. Totuși, aceste efecte nu le-au depășit pe cele observate la catecolaminele naturale, cum sunt dopamina și adrenalina.

#### *Studii de carcinogenitate*

Într-un studiu cu durată de 2 ani la șobolan, în care s-au administrat pe cale orală doze de până la 100/10 mg/kg levodopa/carbidopa, nu s-a observat potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu tip A  
Gelatină  
Stearat de calciu  
Acid citric monohidrat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 6 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 10 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate.

### **6.6 Precauții special pentru eliminarea reziduurilor**

Nu sunt necesare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jager 214, D-22335 Hamburg  
Germania

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10140/2017/01-02-03



**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie, 2022