

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mykronor 10 micrograme/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține noradrenalină tartrat monohidrat 10 micrograme, echivalent cu noradrenalină anhidră 5 micrograme.

Fiecare flacon de 20 ml conține noradrenalină tartrat monohidrat 200 micrograme, echivalent cu noradrenalină anhidră 100 micrograme.

Fiecare flacon de 50 ml conține noradrenalină tartrat monohidrat 500 micrograme, echivalent cu noradrenalină anhidră 250 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu.

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu 3,54 mg, echivalent cu 0,15 mmol.

Fiecare flacon de 20 ml conține sodiu aproximativ 71 mg, echivalent cu 3 mmol.

Fiecare flacon de 50 ml conține sodiu aproximativ 177 mg, echivalent cu 7,5 mmol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

pH: 3,7 până la 4,1

Osmolalitate: 260-320 mOsm / kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Restabilirea și menținerea tensiunii arteriale perioperatorii după hipotensiunea arterială indusă prin anestezia spinală sau generală la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Această formulare este adecvată pentru pregătirea peri-operatorie, concentrația nefiind adaptată terapiei situațiilor critice.

Doze

Acest medicament nu trebuie diluat înainte de utilizare: este furnizat pentru a fi gata de utilizare și nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Poate fi administrat injectabil sau prin perfuzie continuă, utilizând o cale venoasă periferică.

Pacientul trebuie monitorizat cu atenție pe durata terapiei cu noradrenalină.

Noradrenalina trebuie administrată numai de personalul medical care are experiență în utilizarea acesteia și are la dispoziție facilități corespunzătoare pentru a monitoriza în mod adecvat pacientul.

Rata inițială

Doza inițială utilizată pentru perfuzie este cuprinsă între 0,04 μg tartrat de noradrenalină / kg / min și 0,1 μg tartrat de noradrenalină / kg / min (echivalent cu 0,02 μg noradrenalină / kg / min și 0,05 μg noradrenalină / kg / min). Un bolus intravenos inițial a 10 μg până la 20 μg tartrat de noradrenalină (5 μg până la 10 μg noradrenalină) poate fi administrat înainte de începerea perfuziei, după anestezia spinală sau după inducerea anesteziei generale.

Stabilirea treptată a dozei

Odată ce s-a stabilit perfuzia de noradrenalină, doza poate fi crescută sau scăzută, în funcție de decizia medicului, pentru a menține o tensiune arterială țintă adecvată în perioada peri-operatorie.

Doza trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și starea clinică a pacientului.

Bolusul intravenos a 10 μg până la 20 μg tartrat de noradrenalină (5 μg până la 10 μg noradrenalină) poate fi administrat dacă tensiunea arterială trebuie crescută rapid.

Noradrenalină soluție perfuzabilă 10 micrograme/ml (noradrenalină tartrat)			
Greutate pacient	Doze ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) noradrenalină bază	Doze ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) noradrenalină tartrat	Rata perfuziei (ml/oră)
50 kg	0,01	0,02	6
	0,02	0,04	12
	0,03	0,06	18
	0,04	0,08	24
	0,05	0,1	31
	0,06	0,12	36
	0,07	0,14	42
	0,08	0,16	48
60 kg	0,01	0,02	7,2
	0,02	0,04	14,4
	0,03	0,06	21,6
	0,04	0,08	28,8
	0,05	0,1	36
	0,06	0,12	43,2
	0,07	0,14	50,4
	0,08	0,16	57,6
70 kg	0,01	0,02	8,4
	0,02	0,04	16,8
	0,03	0,06	25,2
	0,04	0,08	33,6
	0,05	0,1	42
	0,06	0,12	50,4
	0,07	0,14	58,8
	0,08	0,16	67,2
80 kg	0,01	0,02	9,6
	0,02	0,04	19,2
	0,03	0,06	28,8
	0,04	0,08	38,4
	0,05	0,1	48
	0,06	0,12	57,6
	0,07	0,14	67,2
	0,08	0,16	76,8
90 kg	0,01	0,02	10,8
	0,02	0,04	21,6
	0,03	0,06	32,4
	0,04	0,08	43,6
	0,05	0,1	54
	0,06	0,12	64,8

Noradrenalină soluție perfuzabilă 10 micrograme/ml (noradrenalină tartrat)			
Greutate pacient	Doze ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) noradrenalină bază	Doze ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) noradrenalină tartrat	Rata perfuziei (ml/oră)
	0,07	0,14	75,6
	0,08	0,16	86,4

Durata tratamentului și monitorizarea

Administrarea noradrenalinei trebuie continuată pe toată perioada peri-operatorie, atâta timp cât se consideră necesar pentru menținerea tensiunii arteriale și a perfuziei tisulare adecvate.

Întreruperea terapiei

Perfuzia trebuie redusă treptat, evitându-se întreruperea bruscă, care poate duce la hipotensiune arterială acută.

Insuficiență hepatică / renală

Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică sau renală.

Pacienți vârstnici

În general, selectarea dozei pentru un pacient în vârstă trebuie făcută cu precauție, începând cu valorile mici din cadrul intervalului de doze, pentru a fi în concordanță cu frecvența mai mare a reducerii funcției hepatice, renale sau cardiace și a bolilor concomitente sau cu utilizarea altor terapii medicamentoase.

Copii și adolescenți

Acest medicament este indicat numai pentru adulți.

Siguranța și eficacitatea noradrenalinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Acest medicament este o soluție gata de utilizare, pentru o singură utilizare, care nu trebuie diluată înainte de administrare.

Poate fi administrat sub formă de perfuzie continuă sau prin injectare în bolus, prin intermediul unei căi venoase periferice.

Perfuzia poate fi administrată controlat cu un injectomat, un perfuzor automat sau un picurător reglabil.

Locul perfuziei

Acest medicament va fi administrat pe cale perfuzabilă prin intermediul unui cateter venos periferic sau central.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

A nu se utiliza în asociere cu anestezice cu ciclopropan și cu halotan. Pentru interacțiuni, vezi pct. 4.5.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament poate fi administrat pe cale injectabilă/perfuzabilă cu ajutorul unui cateter venos periferic.

Perfuzia trebuie să fie controlată folosind un injectomat, un perfuzor automat sau un picurător reglabil. Această formulare este adecvată pentru pregătirea peri-operatorie, concentrația nefiind adaptată terapiei situațiilor critice.

Noradrenalina trebuie utilizată doar în asociere cu refacerea corespunzătoare a volumului sanguin.

Dacă noradrenalina este administrată continuu pentru menținerea tensiunii arteriale în absența refacerii volumului sanguin, pot apărea următoarele efecte: vasoconstricție periferică și viscerală severă, scădere a perfuziei renale și a debitului urinar, flux sanguin sistemic redus în ciuda tensiunii arteriale „normale”, hipoxie tisulară și acidoză lactică. Agenții pentru refacerea volumului sanguin pot fi administrați înainte și/sau concomitent cu acest medicament; cu toate acestea, dacă sângele integral sau plasma sanguină este indicat/ă pentru a crește volumul sanguin, se vor administra separat (iar dacă sunt administrate simultan, se utilizează tuburi în formă de Y și recipiente separate).

Administrarea prelungită a oricărui vasopresor puternic poate duce la depleția volumului plasmatic, care trebuie corectată continuu prin terapie adecvată de înlocuire a fluidelor și electroliților. Dacă volumele plasmatică nu sunt corectate, hipotensiunea arterială poate reapărea atunci când administrarea de noradrenalină este întreruptă sau tensiunea arterială poate fi menținută, dar cu risc de vasoconstricție periferică și viscerală severă (de exemplu scăderea perfuziei renale) cu diminuarea fluxului sanguin și a perfuziei tisulare cu hipoxie tisulară subsecventă și acidoză lactică și posibilă afectare ischemică; gangrena extremităților a fost raportată rar.

La pacienții cu tromboză vasculară coronariană, mezenterică sau periferică sunt necesare precauții deosebite, deoarece noradrenalina poate crește ischemia și extinde zona infarctului, cu excepția cazului în care, în opinia medicului curant, administrarea de noradrenalină este necesară ca procedură de salvare a vieții.

La pacienții cu insuficiență hepatică, disfuncție renală severă, boli cardiace ischemice și presiune intracraniană crescută, sunt necesare precauții speciale.

O atenție similară trebuie acordată pacienților cu hipotensiune arterială după infarctul miocardic și la pacienții cu angină pectorală, în special cu varianta angină Prinzmetal, diabet, hipertensiune arterială sau hipertiroidism (vezi pct. 4.8).

Vârstnicii pot fi deosebit de sensibili la efectele noradrenalinei, din cauza frecvenței mai mari a disfuncției hepatice, renale sau cardiace și a bolilor concomitente sau a altor terapii medicamentoase.

Nu este recomandată utilizarea noradrenalinei la copii și adolescenți (vezi pct.4.2 și 5.2).

Noradrenalina trebuie administrată numai de către profesioniștii din domeniul sănătății care sunt familiarizați cu utilizarea acesteia și au la dispoziție facilități corespunzătoare pentru a monitoriza în mod adecvat pacientul. Atunci când este indicat, trebuie instituită și menținută terapia de restabilire adecvată a volumului de sânge/fluide în conjuncție cu poziționarea pacientului în decubit dorsal cu picioarele ridicate, înainte și/sau în timpul terapiei cu acest medicament. Când se administrează noradrenalină prin perfuzie, valoarea tensiunii arteriale și debitul sanguin trebuie verificate frecvent pentru a evita hipertensiunea arterială. Prin urmare, este de dorit să se verifice (înregistreze) valoarea tensiunii arteriale la interval de două minute de la începutul administrării până la obținerea valorii tensiunii arteriale dorite și apoi la interval de cinci minute, în cazul în care se continuă administrarea. Debitul sanguin trebuie urmărit constant și pacientul nu trebuie lăsat niciodată nesupravegheat în timp ce i se administrează noradrenalină. Hipertensiunea arterială poate duce în cele din urmă la edem pulmonar acut, aritmie sau stop cardiac.

Aritmiile cardiace pot apărea atunci când noradrenalina este utilizată concomitent cu agenți de sensibilizare cardiacă și poate fi mai probabilă la pacienții cu hipoxie sau hipercarbie.

Perfuzia cu noradrenalină trebuie întreruptă treptat, deoarece oprirea bruscă poate produce o scădere catastrofală a valorii tensiunii arteriale.

Trebuie evitată administrarea în venele membrilor inferioare la vârstnici și la pacienții cu boli ocluzive, din cauza unei posibile vasoconstricții (vezi pct. 4.2 - Locul perfuziei).

Extravazarea

Locul administrării perfuziei trebuie verificat frecvent pentru a se asigura fluxul liber. Trebuie luate măsuri de precauție în vederea evitării extravazării noradrenalinei în țesuturi, deoarece aceasta poate

duce la necroză locală, din cauza acțiunii vasoconstrictoare a medicamentului. Albirea tegumentului de-a lungul venei prin care se realizează perfuzia, uneori fără extravazare evidentă, a fost atribuită constricției vasa vasorum, cu creșterea permeabilității peretelui venos, permițând apariția unor scurgeri. În rare ocazii, acest lucru poate evolua către acumulare superficială de lichid, în special în timpul perfuziei în venele membrelor inferioare la pacienții vârstnici sau la cei cu boli vasculare obliterante. Dacă apare albirea tegumentului, trebuie luată în considerare schimbarea locului de perfuzie la intervale de timp care să permită dispariția efectelor vasoconstricției locale.

IMPORTANT- Antidot pentru ischemia indusă de extravazare

Antidot pentru ischemia indusă de extravazare

Pentru a preveni acumularea de lichid și necroza în locurile în care a avut loc extravazarea, zonele respective trebuie infiltrate cât mai repede posibil cu 10 ml până la 15 ml soluție salină care conține de la 5 mg până la 10 mg fentolamină, o substanță cu efect de blocare adrenergică. În acest sens trebuie utilizată o seringă cu un ac hipodermic fin pentru infiltrarea extinsă a soluției în toată zona, care este ușor identificată prin aspectul rece, dur și palid. Blocarea simpatică cu fentolamină determină modificări hiperemice locale imediate și evidente, dacă zona respectivă este infiltrată în decurs de 12 ore. Fentolamina trebuie administrată cât mai repede posibil după constatarea extravazării, iar perfuzia cu noradrenalină trebuie oprită.

Acest medicament conține sodiu 71 mg per flaconul de 20 ml, echivalent cu 3,6% doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 177 mg per flaconul de 50 ml, echivalent cu 8,9% doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrări concomitente care trebuie evitate

- Anestezice volatile cu halogeni: aritmie ventriculară severă (creștere a excitabilității cardiace).
- Antidepresive imipraminice, guanetidină, rezerpină: hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmie (inhibarea intrării simpatomimeticelelor în fibrele simpatice).
- Antidepresive serotoninergice-adrenergice: hipertensiune arterială paroxistică cu posibilitate de aritmie (inhibarea intrării simpatomimeticelelor în fibrele simpatice).

Administrări concomitente care necesită măsuri de precauție pentru utilizare

- Inhibitori ai MAO neselectivi: creștere a acțiunii presoare a simpatomimeticelelor, care este de obicei moderată. Trebuie utilizat numai sub supraveghere medicală atentă.
- Inhibitori selectivi ai MAO-A, linezolid și albastru de metilen: prin extrapolare de la inhibitorii MAO neselectivi, risc de creștere a acțiunii presorului. Trebuie utilizat numai sub supraveghere medicală atentă.

Sunt necesare măsuri de precauție atunci când se utilizează noradrenalină concomitent cu beta-blocante, deoarece poate apărea hipertensiune arterială severă.

Este necesară precauție atunci când se utilizează noradrenalina concomitent cu următoarele medicamente, deoarece acestea pot provoca efecte cardiace crescute: hormoni tiroidieni, glicozide cardiace, substanțe antiaritmice.

Alcaloizii din ergot sau oxitocina pot crește efectele vasopresoare și vasoconstrictoare.

Administrarea concomitentă de propofol și noradrenalină poate duce la sindromul de perfuzie cu propofol (PRIS).

Soluțiile perfuzabile cu noradrenalină nu trebuie amestecate cu alte medicamente.

4.6 Fertilitate, Sarcina și alăptarea

Sarcină

Există puține date disponibile privind utilizarea noradrenalinei la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. Noradrenalina poate afecta perfuzia placentară și poate induce bradicardie fetală. De asemenea, poate exercita un efect contractil asupra uterului gravid și poate duce la asfixie fetală spre sfârșitul sarcinii. Ca urmare, aceste riscuri posibile pentru făt trebuie luate în considerare pentru stabilirea posibilului beneficiu pentru mamă.

Acest medicament nu este recomandat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu noradrenalină.

Alăptarea

Nu se știe dacă noradrenalina este excretată în laptele uman. Deoarece, noradrenalina nu se absoarbe pe cale orală, nu este de așteptat ca expunerea la lapte să aibă efecte adverse pentru copilul alăptat. Acest medicament poate fi utilizat cu precauție în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu s-au efectuat studii pentru a colecta date privind influența noradrenalinei asupra fertilității.

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

Nu există informații disponibile. Condițiile în care se utilizează noradrenalina exclud posibilitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse care au fost constatate în urma tratamentului cu noradrenalină. Aceste date au fost colectate în mare parte din raportări spontane și din cauza problemelor apărute în calcularea frecvenței din raportările spontane, frecvența corespunzătoare din lista reacțiilor adverse este cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse sunt raportate în ordinea descrescătoare a frecvenței în cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe (ASO).

Tabelul 1: Reacții adverse la noradrenalină provenite din raportări spontane

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacții adverse
Tulburări psihice	Anxietate, insomnie.
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee tranzitorie, tremor, amețeli.
Tulburări oculare	Glaucom acut.
Tulburări cardiace	Bradycardie ¹ , aritmie, modificări pe electrocardiogramă, tahicardie, șoc cardiogen, cardiomiopatie de stres.
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, ischemie periferică ² incluzând gangrene la nivelul extremităților, depleție a volumului plasmatic în cazul utilizării prelungite.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee.
Tulburări gastrointestinale	Grețură și vărsături.
Tulburări renale și urinare	Retenție urinară.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Extravazare, necroză la locul injectării

1 Bradycardie, probabil ca rezultat reflex al unei creșteri a valorii tensiunii arteriale.

2 Ischemie, din cauza acțiunii vasoconstrictoare puternice și hipoxiei tisulare.

Supradozajul sau utilizarea de doze convenționale la persoanele cu hipersensibilitate (de exemplu la pacienții cu hipertiroidie) pot provoca hipertensiune arterială severă cu cefalee violentă, fotofobie, dureri retrosternale de tip junghi, paloare, febră, transpirație intensă și vărsături. Hipertensiunea arterială poate duce în cele din urmă la edem pulmonar acut, aritmie sau stop cardiac.

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
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul poate duce la cefalee, hipertensiune arterială severă, bradicardie reflexă, creștere marcată a rezistenței periferice și scădere a debitului cardiac. Acestea pot fi însoțite de cefalee violentă, hemoragie cerebrală, fotofobie, durere retrosternală, paloare, febră, transpirație intensă, edem pulmonar și vărsături.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj accidental, evidențiat de creșterea excesivă a valorii tensiunii arteriale, se reduce rata perfuziei sau se întrerupe administrarea acestui medicament, până când starea pacientului se stabilizează.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente adrenergice și dopaminergice, codul ATC: C01CA03.

Efectele vasculare ale noradrenalinei administrate în dozele clinic uzuale rezultă din stimularea simultană a receptorilor alfa și beta adrenergici de la nivelul cordului și sistemului vascular. Cu excepția cordului, acțiunea sa este predominantă asupra receptorilor alfa. Acest lucru are ca rezultat o creștere a forței de contracție a miocardului (în absența inhibării vagale). Rezistența periferică crește și cresc și valoarea tensiunii arteriale diastolice și valoarea tensiunii arteriale sistolice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intravenoasă, noradrenalina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1 până la 2 minute.

Distribuire

Noradrenalina este rapid eliminată din plasmă printr-o combinație de recaptare celulară și metabolizare. Nu traversează cu ușurință bariera hematoencefalică.

Metabolizare

- Metilare prin catecol-o-metiltransferază.
- Dezaminare prin monoaminoxidază (MAO).
- Metaboliții finali ai ambelor căi sunt acidul 4-hidroxi-3-metoximandelic.
- Metaboliții intermediari includ normetanefrina și acidul 3,4-dihidroximandelic.

Eliminare

Metaboliții noradrenalinei sunt excretați în urină, în principal sub formă de conjugați sulfat și într-o măsură mai mică, sub formă de glucuronoconjugați. Doar cantități mici de noradrenalină sunt excretate nemetabolizate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date preclinice relevante pentru medicul prescriptor, suplimentare celor deja incluse în alte puncte ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Edetat disodic
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-lui)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în ceea ce privește utilizarea a fost demonstrată timp de 24 de ore, la 30°C, într-o seringă din polipropilenă. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la o valoare a temperaturii de la 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care manipularea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la valori ale temperaturii sub 25°C.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă, de 20 ml sau 50 ml, de tip II, închis cu dop clorobutilic și capac din aluminiu.
Cutie cu 1, 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Doar pentru o singură utilizare. A se arunca conținutul neutilizat.

Acest medicament este deja diluat și gata de utilizare. Trebuie utilizat fără diluare prealabilă. Poate fi administrat folosind un injectomat, un perfuzor sau un picurător reglabil, capabile să furnizeze cu

precizie și consecvență volumul minim specificat, la o rată de perfuzie strict controlată, în conformitate cu recomandările cu privire la dozele specificate la pct. 4.2.
Acest medicament este o soluție limpede și incoloră, practic lipsită de particule vizibile. Soluția nu trebuie utilizată dacă are culoarea slab gălbuie sau roz, dacă este de culoare maro sau dacă prezintă particule sau un precipitat.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16497/2026/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI / REÎNNOIRII A AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026