

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FORVEL 0,4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă de 1 ml conține clorhidrat de naloxonă 0,4 mg (sub formă de clorhidrat de naloxonă dihidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut: 1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu 3,38 mg (0,15 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră sau aproape incoloră.

pH = 3,0 – 4,0

Osmolalitate: 270-310 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Inversarea completă sau parțială a efectelor deprimante asupra SNC, în special deprimare respiratorie, determinate de opioizi naturali sau de sinteză.
- Confirmarea diagnosticului în cazul suspiciunii unui supradozaj acut cu un opioid sau intoxicației cu opioid.
- Inversarea completă sau parțială a deprimării respiratorii și efectelor deprimante asupra SNC, la nou-născuții ale căror mame au primit opioizi.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Inversarea completă sau parțială a efectelor deprimante asupra SNC, în special deprimarea respiratorie, determinate de opioizi naturali sau de sinteză.

Adulți

Doza este stabilită pentru fiecare pacient în parte pentru a obține răspunsul optim respirator în timpul menținerii unei analgezii adecvate. Injectarea intravenoasă a unei doze de 0,1 până la 0,2 mg clorhidrat de naloxonă (aproximativ 1,5-3 $\mu\text{g/kg}$) este, de obicei, suficientă. Dacă este necesar, pot fi injectate pe cale intravenoasă doze suplimentare de 0,1 mg, la intervale de 2 minute, până când se obține o respirație și un grad al conștienței satisfăcătoare. O doză suplimentară administrată injectabil poate fi necesară ulterior, într-un interval de 1 până la 2 ore, în funcție de tipul substanței active care trebuie antagonizată (efect pe termen scurt sau eliberare prelungită), cantitatea administrată, timpul și modul de administrare. Naloxona poate fi administrată alternativ și prin

perfuzie intravenoasă.

Perfuzie:

Durata de acțiune a unor opioizi este mai lungă decât cea a clorhidratului de naloxonă administrat în bolus intravenos. Prin urmare, în situațiile în care deprimarea este cunoscută ca fiind indusă de astfel de substanțe sau dacă există un motiv să se suspicioneze acest lucru, clorhidratul de naloxonă trebuie administrat sub formă de perfuzie continuă.

Viteza de perfuzare este determinată individual, în funcție de pacient, depinzând de răspunsul pacientului la administrarea în bolus intravenos și de reacția acestuia la perfuzia intravenoasă. Utilizarea perfuziei intravenoase continue trebuie evaluată atent și, dacă este necesar, trebuie aplicată ventilația asistată.

Copii și adolescenți

Inițial, este necesară administrarea intravenoasă a unei doze de 0,01-0,02 mg clorhidrat de naloxonă per kg, la intervale de 2-3 minute, până se obțin respirația și gradul de conștiență satisfăcătoare. În plus, poate fi necesară administrarea de doze suplimentare la intervale de 1 până la 2 ore, în funcție de răspunsul pacientului, de doza și de durata de acțiune a opioidului administrat.

Confirmarea diagnosticului în cazul suspiciunii supradozajului acut cu opioid sau a intoxicației cu opioid

Adulți

Doza uzuală inițială pentru adulți este de 0,4-2 mg clorhidrat de naloxonă, administrată intravenos. Dacă gradul dorit de ameliorare a funcției respiratorii nu se obține imediat după injectarea intravenoasă, poate fi repetată injectarea intravenoasă, la intervale de 2 – 3 minute. Clorhidratul de naloxonă poate fi, de asemenea, injectat intramuscular (doza inițială uzuală 0,4-2 mg), dacă administrarea intravenoasă nu este posibilă. Dacă administrarea a 10 mg clorhidrat de naloxonă nu determină o îmbunătățire semnificativă, acest aspect sugerează că deprimarea este determinată complet sau parțial de alte condiții patologice sau alte substanțe active decât opioizii.

Copii și adolescenți

Doza uzuală inițială este de 0,01 mg clorhidrat de naloxonă per kg în administrare intravenoasă. Dacă nu se obține un răspuns clinic satisfăcător, se poate administra injectabil o doză suplimentară de 0,1 mg/kg. Individual, în funcție de pacient, poate fi necesară și administrarea prin perfuzie intravenoasă. Dacă administrarea intravenoasă nu este posibilă, doza de clorhidrat de naloxonă poate fi injectată intramuscular (doza inițială 0,01 mg/kg), divizată în mai multe prize.

Inversarea deprimării respiratorii și a deprimării SNC la nou-născuții ale căror mame au primit opioizi

Doza uzuală este de 0,01 mg clorhidrat de naloxonă per kg corp în administrare intravenoasă. Dacă funcția respiratorie nu este inversată la un nivel satisfăcător cu această doză, administrarea injectabilă poate fi repetată la intervale de 2 -3 minute. Dacă administrarea intravenoasă nu este posibilă, clorhidratul de naloxonă poate fi injectat intramuscular (doza inițială 0,01 mg/kg).

Vârstnici

La pacienți vârstnici cu afecțiuni cardiovasculare preexistente sau la pacienți care utilizează medicamente cu potențial cardiotoxic, clorhidratul de naloxonă trebuie utilizat cu precauție, deoarece la pacienții la care a fost administrat clorhidrat de naloxonă post-operator au apărut reacții adverse cardiovasculare grave, precum tahicardia ventriculară și fibrilația.

Mod de administrare

Medicamentul poate fi administrat intravenos (i.v.), intramuscular (i.m.) sau sub formă de perfuzie intravenoasă.

Administrarea intramusculară a clorhidratului de naloxonă trebuie efectuată numai în cazurile în care administrarea intravenoasă nu este posibilă.

Cel mai rapid efect este obținut prin administrare intravenoasă, aceasta reprezentând metoda de administrare recomandată în cazurile acute.

În cazurile în care naloxona este administrată intramuscular, este necesar să fie luat în considerare faptul că instalarea acțiunii este mai lentă decât în cazul injectării intravenoase. Totuși, în cazul administrării intramusculare, durata de acțiune este mai lungă decât în cazul administrării intravenoase. Trebuie luat în considerare faptul că dozele necesare în cazul administrării intramusculare sunt, în general, mai mari decât dozele necesare în cazul administrării intravenoase și că schema terapeutică trebuie ajustată individual, în funcție de pacient.

Având în vedere că este posibil ca durata de acțiune a unor opioizi (cum ar fi dextropropoxifen, dihidrocodeină, metadonă) să fie mai lungă decât cea a clorhidratului de naloxonă, pacientul trebuie monitorizat constant și trebuie administrate doze repetate, dacă este necesar.

Pentru incompatibilități și instrucțiuni referitoare la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.2 și, respectiv 6.6.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Clorhidratul de naloxonă trebuie administrat cu precauție la pacienții cărora li s-au administrat doze mari de opioizi sau care prezintă dependență fizică de opioizi. În aceste cazuri, o inversare promptă și completă a efectelor opioizilor prin administrarea unei doze prea mari poate precipita apariția simptomatologiei de abinență acută. Au fost descrise hipertensiune arterială, aritmii cardiace, edem pulmonar și stop cardiac. Acestea sunt valabile și în cazul nou-născuților acestor pacienți.

Pacienții care au răspuns satisfăcător la tratamentul cu clorhidrat de naloxonă trebuie monitorizați cu atenție. Efectul opioizilor poate fi mai lung decât efectul clorhidratului de naloxonă și pot fi necesare administrări injectabile ulterioare.

Clorhidratul de naloxonă nu este eficient în deprimarea sistemului nervos central determinată de alte medicamente, cu excepția opioizilor. Inversarea deprimării respiratorii indusă de buprenorfină poate fi incompletă. Dacă apare un răspuns incomplet, respirația trebuie asistată mecanic.

După utilizarea opioidelor în timpul unei intervenții chirurgicale, trebuie evitată administrarea de doze prea mari de clorhidrat de naloxonă, deoarece poate determina excitație, creșterea tensiunii arteriale și inversarea netă a analgeziei. Inversarea prea rapidă a efectelor opioizilor poate determina greață, vărsături, transpirații sau tahicardie.

Clorhidratul de naloxonă determină hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, tahicardie ventriculară, fibrilație și edem pulmonar. Aceste reacții adverse au fost observate postoperator, cel mai frecvent la pacienții care suferă de boli cardiovasculare sau care au utilizat medicamente cu efecte adverse cardiovasculare similare. Deși nu s-au demonstrat relații cauzale directe, ar trebui să se acorde prudență administrării clorhidratului de naloxonă la pacienții cu afecțiuni cardiace sau la pacienții care iau medicamente relativ cardiotoxice care cauzează tahicardie ventriculară, fibrilație și stop cardiac (de exemplu cocaină, metamfetamină, antidepressive ciclice, blocante ale canalelor calciului, beta-blocante, digoxină). Vezi pct 4.8.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 1 ml, adică practic "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul clorhidratului de naloxonă se bazează pe interacțiunea dintre opioide și agonisti opioizi. Când se administrează clorhidrat de naloxonă subiecților dependenți de opioide, unii subiecți pot prezenta simptome de sevraj grave. S-au raportat hipertensiune arterială, aritmii cardiace, edem pulmonar și stop cardiac.

La doze uzuale, clorhidratul de naloxonă nu interacționează cu barbiturice și tranchilizante. Cu toate acestea, există un risc crescut de deprimare respiratorie, care poate fi letală în caz de supradozaj.

Datele privind interacțiunea cu alcoolul nu sunt clare. La pacienții cu intoxicație polimedicamentoasă cu opioide și sedative sau alcool, rezultatul administrării clorhidratului de naloxonă poate fi întârziat, în funcție de cauza intoxicației.

În cazul utilizării clorhidratului de naloxonă la pacienții cărora li s-a administrat buprenorfină ca analgezic, analgezia completă poate fi reînstituită. Se presupune că acest efect este determinat de forma arcuită a curbei doză-răspuns a buprenorfinei, cu scăderea analgeziei la doze mari. Totuși, inversarea deprimării respiratorii determinate de buprenorfină este limitată.

În cazul administrării clorhidratului de naloxonă în coma determinată de supradozajul cu clonidină, a fost raportată hipertensiune arterială gravă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date adecvate privind utilizarea clorhidratului de naloxonă la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Medicamentul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Clorhidratul de naloxonă poate determina simptome de abținere la nou-născut (vezi pct. 4.4).

Alăptare

Nu se cunoaște dacă clorhidratul de naloxonă se excretă în laptele matern și nu s-a stabilit dacă sugarii alăptați sunt afectați de clorhidratul de naloxonă. De aceea, alăptarea trebuie evitată timp de 24 de ore după tratament.

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

Pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de naloxonă în scopul inversării efectelor opioizilor trebuie avertizați să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje și să nu se angajeze în activități care necesită efort fizic sau psihic pentru cel puțin 24 de ore, deoarece efectele opioizilor pot reveni.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Se utilizează următoarea convenție:

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).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții alergice (urticarie, rinită, dispnee, edem Quincke), șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, cefalee;

Mai puțin frecvente: tremor, transpirații;

Rare: convulsii, stare de tensiune.

Convulsiile au apărut foarte rar în timpul administrării clorhidratului de naloxonă; totuși, nu a fost stabilită o relație cauzală cu administrarea medicamentului. Post-operator, administrarea unei doze mai mari decât cea recomandată, poate determina rigiditate.

Tulburări cardiace

Frecvente: tahicardie;

Mai puțin frecvente: aritmie, bradicardie;

Foarte rare: fibrilație, stop cardiac.

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune arterială, hipertensiune arterială.

Hipotensiunea arterială, hipertensiunea arterială și aritmiile cardiace (inclusiv tahicardia ventriculară și fibrilația) au apărut și în cazul utilizării post-operatorii a clorhidratului de naloxonă. Reacțiile adverse cardiovasculare au apărut mai frecvent post-operator la pacienții cu o afecțiune cardiovasculară preexistentă sau la cei cărora li s-au administrat alte medicamente care determină reacții adverse cardiovasculare similare.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: edem pulmonar.

Edemul pulmonar a apărut și în cazul utilizării postoperatorii a clorhidratului de naloxonă.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață;

Frecvente: vărsături;

Mai puțin frecvente: diaree, xerostomie.

Greața și vărsăturile au fost raportate postoperator la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât dozele recomandate. Totuși, nu a fost stabilită o relație cauzală, iar simptomele pot fi semne ale antagonizării prea rapide a efectului opioid.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: eritem polimorf.

Eritemul polimorf a dispărut imediat după întreruperea administrării clorhidratului de naloxonă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: durere postoperatorie.

Mai puțin frecvente: hiperventilație, iritație a peretelui vascular (după administrarea intravenoasă); iritație sau inflamație la locul administrării (după administrarea i.m.).

Post-operator, administrarea unor doze mai mari decât cele recomandate poate determina reinstalarea durerii. O inversare rapidă a efectului opioid poate determina hiperventilație.

Au mai fost raportate frisoane, stare de agitație și anxietate.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Având în vedere indicația terapeutică și indicele terapeutic larg, nu este de așteptat apariția supradozajului. Administrarea intravenoasă a unor doze unice de 10 mg clorhidrat de naloxonă a fost tolerată fără reacții adverse sau modificări ale parametrilor de laborator. O doză mai mare decât cea recomandată în utilizarea post-operatorie poate duce la revenirea durerii și a rigidității.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidoturi, codul ATC: V03AB15.

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Clorhidratul de naloxonă, un derivat semisintetic de morfină (N-alil-noroximorfonă), este un antagonist opioid specific care acționează competitiv asupra receptorilor opioizi. Prezintă o afinitate foarte mare pentru situsurile receptorilor opioizi și, ca urmare, deplasează atât agoniștii opioizi, cât și antagoniștii opioizi parțiali, cum ar fi pentazocina, de exemplu, dar și nalorfină. Clorhidratul de naloxonă nu contracarează deprimarea sistemului nervos central determinată de hipnotice sau alte non-opioide și nu are proprietățile “agoniste” sau de tip morfinic, caracteristice altor antagoniști opioizi. Chiar și administrarea unor doze mari de medicament (de 10 ori doza terapeutică uzuală) determină analgezie nesemnificativă, doar ușoară somnolență, și nu determină deprimare respiratorie, efecte psihomimetice, modificări circulatorii sau mioză.

În absența efectelor opioide sau efectelor agoniste ale altor antagoniști ai opioizilor, clorhidratul de naloxonă nu exercită, în principiu, nicio activitate farmacologică. Deoarece, clorhidratul de naloxonă, spre deosebire de nalorfină, nu accentuează deprimarea respiratorie determinată de alte substanțe, poate fi utilizat și pentru diagnosticul diferențial.

Clorhidratul de naloxonă nu a dovedit că determină toleranță sau dependență fizică sau psihică. În cazul dependenței de opioide, administrarea clorhidratului de naloxonă va exacerba simptomele dependenței fizice. Atunci când se administrează intravenos, efectul farmacologic al clorhidratului de naloxonă apare în două minute. Durata efectului antagonist depinde de doză, dar, în general, se situează în intervalul de 1 – 4 ore. Necesitatea administrării unor doze repetate depinde de cantitatea, tipul și calea de administrare a opioidului care trebuie antagonizat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, clorhidratul de naloxonă este rapid absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal, dar este metabolizat intensiv la nivelul primului pasaj hepatic și este rapid inactivat. Cu toate că administrarea orală a medicamentului este eficace, pentru antagonizarea completă a receptorilor opioizi sunt necesare doze mult mai mari decât cele utilizate în administrarea parenterală.

De aceea, clorhidratul de naloxonă se administrează parenteral.

Debutul acțiunii poate varia de la o jumătate de minut la două minute după administrare i.v. și până la trei minute pentru administrare i.m.

Durata de acțiune este de aproximativ 20 până la 30 de minute în cazul administrării i.v. Pentru administrarea i.m., este de 2 ore și 30 de minute până la 3 ore.

Distribuție

După administrarea parenterală, clorhidratul de naloxonă se distribuie rapid în țesuturile și lichidele organismului, în special la nivelul creierului, deoarece medicamentul este foarte lipofil.

Difuzia naloxonei la nivel cerebral este bună: concentrațiile serice maxime (adică la 15 minute după injectare), concentrațiile cerebrale sunt de o dată și jumătate mai mari decât concentrațiile plasmatic.

La adulți, volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 2 l/kg.

Legarea de proteinele plasmatic variază între 32 și 45%.

Clorhidratul de naloxonă traversează rapid placenta; cu toate acestea, nu se cunoaște dacă clorhidratul de naloxonă se distribuie în laptele matern.

Metabolizare

Clorhidratul de naloxonă se metabolizează rapid la nivelul ficatului, în principal prin conjugare cu acidul glucuronic și se excretă prin urină.

După administrare i.v., naloxona suferă o degradare rapidă: numai cantități mici de naloxonă nemetabolizată se găsesc în plasmă.

Degradarea naloxonei are loc conform unui ciclu enterohepatic: dezalchilarea cu reducerea grupei 6 keto și glicuroconjugarea dau naștere inclusiv la metaboliți diferiți, în special 2-naloxon-glicuronid.

Eliminare

Clorhidratul de naloxonă are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 45-90 de minute după administrarea parenterală. Timpul de înjumătățire plasmatică la nou-născuți este de aproximativ 3 ore.

Clearance-ul corporal total este de 22 ml/minut/kg.

Eliminarea naloxonei și a metaboliților săi are loc prin urină (70% în 72 de ore).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale privind evaluarea toxicității după doză unică sau după doze repetate.

Clorhidratul de naloxonă a fost slab pozitiv la testul Ames de mutagenitate și *in vitro* la testele de aberații cromozomiale pe limfocite umane și a fost negativ *in vitro* la testul de mutagenitate HGPRT pe celulele V79 de hamster chinezesc și *in vivo* în studiile de aberații cromozomiale la nivelul celulelor de măduvă osoasă efectuate la șobolan.

Până în prezent, nu au fost efectuate studii care să evalueze potențialul carcinogen al clorhidratului de naloxonă.

La șobolan, după expunerea *in utero*, au fost raportate schimbări ale vitezei de dezvoltare neurocomportamentale postnatale dependente de doză și anormalități la nivel cerebral. În plus, la șobolan, au fost descrise creșterea mortalității neonatale și reducerea greutateii corporale după expunerea în timpul ultimei perioade de gestație.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Edetat disodic

Acid clorhidric

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Se recomandă ca perfuziile de clorhidrat de naloxonă să nu fie amestecate cu medicamente care conțin bisulfid, metabisulfid, anioni cu “lanț lung” sau cu greutate moleculară mare sau cu soluții cu pH alcalin. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

Perioada de valabilitate după prima deschidere

După prima deschidere medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 30 de ore sub 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de valabilitate în timpul administrării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească un interval mai mare de 24 de ore la 2 - 8 °C, cu excepția situațiilor în care reconstituirea se desfășoară în condiții aseptice, controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra fiolele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton cu fiole din sticlă incoloră, în suport din PVC, sigilate cu folie PE, a câte 1 ml soluție. Sunt disponibile ambalaje cu 5 fiole sau cu 10 fiole a câte 1 ml soluție.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru perfuzia intravenoasă, Forvel 0,4 mg/ml se diluează cu soluție de clorură de sodiu 0,9% sau cu soluție de glucoză 5%. 5 fiole de Forvel 0,4 mg/ml (2 mg) diluate în 500 ml determină obținerea unei concentrații finale de 4 µg/ml.

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare.

Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de folosire (după diluare). A se utiliza numai soluțiile limpezi și incolori, practic lipsite de particule.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14975/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2017

Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2023.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025