

FIBROVEIN
(tetradecil sulfat de sodiu)

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII
CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A
MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

Fibrovein soluție injectabilă este indicat la adulți pentru tratamentul varicelor primare necomplicate, varicelor recidivante sau reziduale în urma intervențiilor chirurgicale, venelor reticulare, venulelor și telangiectaziilor la nivelul extremităților inferioare, care prezintă o dilatare simplă. Este disponibil în următoarele prezentări:

- Fibrovein 0,2 % soluție injectabilă în flacon de 5 ml
- Fibrovein 0,5 % soluție injectabilă în fiolă de 2 ml
- Fibrovein 1 % soluție injectabilă în fiolă de 2 ml
- Fibrovein 3 % soluție injectabilă în fiolă de 2 ml și flacon de 5 ml

Concentrația necesară a soluției depinde de mărimea și gradul varicozității. Telangiectaziile trebuie tratate exclusiv cu soluția de 0,2 %, venele reticulare cu soluția de 0,5 %, iar soluția de 1 % va fi cea mai utilă pentru varicozitățile mici spre medii și soluția de 3 % pentru varicozitățile mai mari.

Substanța sclerozantă trebuie administrată intravenos, în alicote mici, în mai multe locuri de-a lungul venei de tratat, fie ca lichid, fie ca amestec de substanță sclerozantă/aer (spumă), pentru tratamentul venelor mai mari cu soluțiile de 1 % și 3 %. Obiectivul este de a realiza o distrugere optimă a peretelui vasului cu concentrația minimă de substanță sclerozantă necesară pentru un rezultat clinic.

Acest ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății își propune să ofere prescriptorului un rezumat al preocupărilor cheie privind siguranța și al măsurilor de reducere la minimum a riscurilor care trebuie luate pentru a reduce la minimum riscul de administrare greșită și evenimente adverse.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP), STD Pharmaceutical (Ireland) Ltd, solicită ca, după citirea acestui ghid, profesioniștii din domeniul sănătății să răspundă la chestionarul online care însoțește acest material. Completarea acestui chestionar va dura 2 minute din timpul dumneavoastră și va ajuta la evaluarea eficienței și îmbunătățirea continuă a acestui ghid.

Preocupări cheie privind siguranța - Evitarea evenimentelor adverse

Reacții de hipersensibilitate

Complicațiile asociate cu administrarea medicamentului Fibrovein sunt cauzate de sensibilitatea la substanța medicamentoasă tetradecil sulfat de sodiu.

Această sensibilitate se poate manifesta fie ca o reacție locală foarte ușoară, o roșeață la locul injectiei sau în jurul locului injectiei, fie poate deveni mai severă, sub formă de urticarie sau o erupție cutanată care acoperă cea mai mare parte a corpului. Dacă apare o astfel de sensibilitate, nu trebuie să se administreze tratament suplimentar cu tetradecil sulfat de sodiu respectivului pacient. Pacientul este în pericol de intensificare a gradului de sensibilizare, ceea ce se asociază cu reacții mai severe.

Reacția severă la Fibrovein sau la orice alt medicament la care organismul este deosebit de sensibil este cea de anafilaxie și bronhospasm. Astfel de reacții sistemice sunt extrem de rare; cu toate acestea,

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

medicul care tratează pacientul trebuie să fie în permanență conștient de posibila apariție a acestora și trebuie să fie disponibile tratamentul adecvat și echipamentele de resuscitare.

Pacienții care revin pentru al doilea tratament sau tratamente ulterioare cu Fibrovein trebuie să fie întotdeauna întrebați despre posibila prezență a semnelor de sensibilitate după ce au părăsit clinica cu ocazia anterioară. Dacă există vreo dovadă de sensibilitate după tratamentul cu Fibrovein, trebuie să se înceteze orice tratament viitor.

Evenimente trombotice venoase (ETV)

Pentru reamintire, scleroterapia este contraindicată la pacienții cu risc crescut de evenimente tromboembolice, dar trebuie, de asemenea, evitată în majoritatea situațiilor cu risc scăzut. Scleroterapia nu este recomandată îndeosebi pacienților cu antecedente de evenimente tromboembolice.

Tromboflebită superficială

Este important de reținut că sclerotrombusul dur format la locul injecției face parte din proces; cu toate acestea, trombusurile „moi” pot apărea după scleroterapie din cauza sângelui blocat în restul venei.

Odată sclerozată vena, fluxul prin venă se oprește și orice cantitate de sânge blocată va forma un trombus moale. Apariția trombusurilor poate fi redusă la minimum utilizând așa-numita tehnică a venei goale, urmată de compresie imediată; cu toate acestea, unele vene sunt dificil de comprimat în mod adecvat și o parte din sânge rămâne adesea blocată.

Tratamentul nu este complicat și cel mai bine este să drenați sângele când trombusul s-a lichefiat; cheagul poate fi aspirat la consultația de urmărire (2-4 săptămâni) printr-o mică incizie sau cu un ac și o seringă (Goldman, 2017). Îndepărtarea acestor cheaguri poate reduce, de asemenea, apariția pigmentării (Sculetus și colab., 2003).

Dar posibilitatea de tromboză venoasă profundă (TVP)?

Apariția TVP simptomatică este foarte rară; teoretic, soluția sclerozantă ar putea provoca un cheag în sistemul venos profund, dar acest lucru este foarte rar în practică din motivele enunțate în continuare.

După injectarea în venele periferice, orice soluție sclerozantă în exces este probabil să curgă în sistemul venos profund, dar este puțin probabil să provoace o TVP deoarece:

1. Fibrovein este non-trombogen și poate provoca un cheag numai prin perturbarea endoteliului, un eveniment puțin probabil în venele profunde din cauza volumului mai mare de sânge și, prin urmare, a diluției/dezactivării mai mari a substanței sclerozante.
2. Eficacitatea Fibrovein depinde în mare măsură de concentrație și orice cantitate de Fibrovein în exces va fi rapid diluată și inactivată de componentele sanguine (de exemplu, hematii) și serice (Dabbs și colab., 2018; Watkins, 2011).
3. Un alt factor este fluxul sanguin. Viteza de curgere în venele profunde este mult mai mare decât în venele superficiale. Fluxul mai mare înseamnă că orice cantitate de Fibrovein care se revarsă în venele profunde este rapid diluată la o concentrație „sigură” și este puțin probabil să afecteze endoteliul. De aceea, mersul după administrarea tratamentului este important.

Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de TVP simptomatică și este important să luați măsurile de precauție corespunzătoare:

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

- Nu tratați pacienți imobili sau pacienți cu risc mare de ETV sau cu ETV recent
- Puneți pacienții în mișcare imediat după tratament și încurajați-i să meargă timp de zece minute
- Utilizați concentrația adecvată pentru dimensiunea venei pentru a evita migrarea excesului de substanță sclerozantă în venele profunde
- Folosiți doar cantitatea de substanță sclerozantă necesară pentru a finaliza tratamentul și nu depășiți doza maximă recomandată.

Dar posibilitatea de embolie pulmonară (EP)?

O embolie este foarte puțin probabilă ca urmare a doi factori: în primul rând, Fibrovein nu este trombogen (Parsi și colab., 2011) și, în al doilea rând, sclerotrombusul format în urma leziunilor endoteliale este dur și foarte ferm atașat de peretele venei și este puțin probabil să migreze (Duffy, 2010). Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de EP simptomatică și este important să luați măsurile de precauție corespunzătoare, așa cum sunt recomandate, pentru a evita TEV.

Administrarea greșită

Fibrovein trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în anatomia venoasă și în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor sistemului venos și care să fie familiarizat cu tehnica adecvată de injectare.

Necroza și ulcerarea

Necroza cutanată și tisulară locală este posibilă după injectarea unei soluții de Fibrovein cu concentrație prea mare în vene mai mici, de exemplu telangiectazii sau injectarea extravasculară.

Este foarte important să folosiți concentrația corectă de Fibrovein pentru o anumită dimensiune a venei, în special pentru venele mici, de exemplu, telangiectaziile (venele în pânză de păianjen/în rețea).

„Unul dintre cele mai importante concepte în scleroterapie este acela de a realiza o distrugere optimă a peretelui vasului sanguin cu concentrația minimă de substanță sclerozantă necesară pentru un rezultat clinic. O concentrație prea mare duce la sechele adverse” Goldman și Bergan (2001)

Concentrațiile sugerate de Fibrovein care trebuie utilizate pentru o anumită dimensiune a venei sunt prezentate în tabelul de mai jos, adaptat din Ghidurile europene de scleroterapie (Rabe și colab., 2014) și Bush și Bush (2017).

Indicație	Diametrul venei	Concentrația de Fibrovein
Telangiectazii (vene în pânză de păianjen)	0,5-1,0 mm	Lichid 0,2 %
Vene reticulare	1-3 mm	Lichid 0,5 %
Venele trunchiului și varice	3-5 mm	Spumă 1 %
Venele trunchiului și varice	Peste 5 mm	Spumă 3 %

Concentrațiile de Fibrovein mai mici de 0,25 % rareori cauzează necroză. Având în vedere că o concentrație de Fibrovein de 0,2 % este eficace la sclerozarea telangiectaziilor, necroza este puțin probabilă, dar confuziile sunt posibile atunci când practicienii trec de la substanțe sclerozante pe bază de polidocanol.

Fibrovein este de aproximativ două ori mai puternic decât polidocanolul la aceleași concentrații (Kobayashi și colab., 2006; Bush și Bush, 2017; Thibault, 1999) și, în cazul în care practicienii obișnuieți să utilizeze polidocanol 0,5 % trec la Fibrovein 0,5 %, pot apărea necroze și mici ulcere la nivel local.

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

Dacă este suficient de profundă, necroza se va vindeca și durerea va dispărea; pe de altă parte, dacă necroza este aproape de suprafață, atunci pielea se poate rupe și va apărea un mic ulcer deschis. Astfel de ulcere se vindecă relativ ușor, deși pot necesita antibiotice sistemice și pot lăsa o mică cicatrice superficială.

Injectiile extravasculare sunt de obicei dureroase și, dacă pacientul spune că injecția este dureroasă, atunci opriți imediat și verificați amplasarea acului.

Injectia intraarterială

Injectarea accidentală într-o arteră este cea mai gravă complicație a scleroterapiei și este mai probabil să apară ca urmare a injecțiilor în regiunea maleolară (Goldman, 2017). Durerea este, de obicei, imediată și se propagă în arteră; dacă pacientul spune că injecția este dureroasă, atunci opriți imediat și verificați amplasarea acului.

Artera în sine este puțin afectată datorită fluxului sanguin ridicat, dar hematiile lizate formează un sediment vâscos care blochează vasele mai mici și capilarele distal de locul injecției, ducând la ischemie și necroză ulterioară.

Prevenția poate fi posibilă folosind ecografia duplex, în special pentru vasele care nu sunt vizibile prin piele, sau prin extragerea sângelui înapoi în seringă pentru a verifica dacă este sânge venos. Dacă nu aveți certitudinea că injectați într-o venă, nu injectați (Goldman, 2017).

Evenimente neurologice

Evenimentele adverse neurologice sunt mai probabile după scleroterapia cu spumă decât după scleroterapia lichidă, dar au fost raportate după ambele metode. Au fost raportate cefalee, migrene, tulburări de vedere (scotom) și evenimente adverse grave de atacuri ischemice tranzitorii și accidente vasculare cerebrale (Beckitt și colab., 2011; Bradbury și colab., 2010; Coleridge Smith, 2006; Jia și colab., 2007).

Un studiu de siguranță după punerea pe piață a înregistrat evenimentele neurologice apărute după tratamentul cu scleroterapie cu spumă la 8 056 de pacienți tratați cu Fibrovein și a confirmat incidența scăzută (0,57 %) a evenimentelor neurologice (Davies și colab., 2021).

Studiul a confirmat că migrena sau cefaleea au fost mai frecvente la pacienții cu antecedente de migrenă, și în asociere cu volume mari de spumă (mai mari de 16 ml). Probabilitatea apariției unui eveniment neurologic advers crește direct proporțional cu volumul total de spumă utilizat și cu prezența antecedentelor de migrenă.

Probabilitatea crește, de asemenea, direct proporțional cu prezența antecedentelor de atac ischemic tranzitoriu (AIT).

Pentru a evita evenimentele adverse neurologice, procedați cu precauție la pacienții cu antecedente de migrenă sau AIT. Recomandăm injectarea unor volume mici de spumă proaspătă de-a lungul venei, mai degrabă decât o injecție cu volum mare, și să nu se depășească volumul maxim recomandat de spumă.

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor

Următoarele măsuri trebuie luate de către profesioniștii din domeniul sănătății înainte de a lua în considerare tratamentul cu Fibrovein sau administrarea la un pacient; consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru detalii complete:

Identificarea pacienților cu risc crescut

Pacienți cu antecedente de evenimente tromboembolice, migrenă cu aură, AIT, evenimente cerebrovasculare grave sau hipertensiune pulmonară. Consultați punctul 4.4 din RCP pentru lista completă. Din cauza pericolului de extindere a trombozei în sistemul venos profund, trebuie efectuată o evaluare prealabilă aprofundată a competenței valvulare și injecțiile trebuie administrate lent în varicozitate, utilizând o cantitate mică (nu mai mult de 2 ml) de preparat. Permeabilitatea venoasă profundă trebuie stabilită prin teste neinvazive, cum ar fi ecografia duplex. Scleroterapia venoasă nu trebuie efectuată dacă teste precum Trendelenberg și Perthes și angiografia demonstrează incompetență valvulară sau venoasă profundă semnificativă.

Identificarea contraindicațiilor

Scleroterapia este contraindicată la pacienții cu risc crescut de evenimente tromboembolice, iar scleroterapia cu spumă este contraindicată la pacienții cu foramen oval permeabil (FOP) cunoscut. Pentru lista completă a contraindicațiilor, consultați punctul 4.3 din RCP.

Calificarea și formarea practicianului

Fibrovein trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în anatomia venoasă și în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor care afectează sistemul venos și care să fie familiarizat cu tehnica adecvată de injecție.

Prepararea corectă:

În timpul manipulării Fibrovein, trebuie să se mențină o tehnică aseptică strictă. Odată ce recipientul este deschis, utilizați imediat și aruncați orice cantitate neutilizată. Înainte de utilizare, inspectați vizual pentru a depista dacă există particule. Soluțiile care conțin particule nu trebuie utilizate.

Spuma trebuie preparată chiar înainte de utilizare și administrată de un medic instruit corespunzător în prepararea și administrarea corectă a spumei. Metoda recomandată pentru prepararea spumei consistente este metoda Tessari. Consultați punctul 6.6 din RCP și „Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății” din prospectul cu informații pentru pacient, înainte de prepararea spumei.

Administrarea corectă

Substanța sclerozantă trebuie administrată intravenos, în alicote mici, în mai multe locuri de-a lungul venei de tratat, fie ca lichid, fie ca amestec de substanță sclerozantă/aer (spumă), pentru tratamentul venelor mai mari cu soluțiile de 1 % și 3 %. Obiectivul este de a realiza o distrugere optimă a peretelui vasului cu concentrația minimă de substanță sclerozantă necesară pentru un rezultat clinic. În cazul în care concentrația este prea mare, pot apărea necroze sau alte sechele adverse. Acolo unde sunt indicate precauții speciale, se recomandă o doză de testare de 0,25 până la 0,5 ml. După administrarea Fibrovein, pacientul trebuie monitorizat timp de câteva ore înainte de administrarea unei a doua doze sau a unei doze mai mari. Deoarece volumul de injectat este limitat la fiecare ședință în parte, de obicei sunt necesare mai multe ședințe (2 până la 4, în medie). Pentru a preveni o posibilă reacție alergică, se recomandă administrarea unei doze mici de testare de Fibrovein la începutul fiecărei ședințe. Nu trebuie să se depășească volumul total maxim pentru fiecare ședință.

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

Concentrație	Volum normal de injectat intravenos la locurile adecvate, la fiecare sedință		Volumul total maxim de injectat la o sedință	
	Lichid	Spumă*	Lichid	Spumă*
Fibrovein 0,2 % și 0,5 %	între 0,1 și 1,0 ml	Nu este cazul	10 ml	Nu este cazul
Fibrovein 1 %	între 0,1 și 1,0 ml	între 0,5 și 2,0 ml	10 ml	16 ml
Fibrovein 3 %	între 0,5 și 2,0 ml	între 0,5 și 2,0 ml	4 ml	16 ml

* volumul este suma componentei lichide și aerului

- **Spumă:** Spuma trebuie preparată chiar înainte de utilizare și administrată de un medic instruit corespunzător în prepararea și administrarea corectă a spumei. În mod ideal, trebuie administrată sub ghidaj ecografic.
- **Lichid:** Pentru telangiectazii, trebuie să se utilizeze cel mai mic ac (calibru 30) pentru a efectua injecția, iar aceasta trebuie efectuată lent, astfel încât conținutul de sânge al acestor vene să fie expulzat. În tratamentul telangiectaziilor poate fi utilizată o tehnică de blocare a aerului.

Urmărire

Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să vadă din nou pacientul după 1 lună pentru un control al eficacității și siguranței tratamentului, prin evaluare clinică și ecografică. Urmărirea post-tratament trebuie să aibă o durată suficientă pentru a evalua potențiala dezvoltare a trombozei venoase profunde. Embolia poate apărea timp de până la patru săptămâni după injecția cu tetradecil sulfat de sodiu. Compresia post-tratament adecvată poate reduce incidența trombozei venoase profunde.

Pentru mai multe informații, vă rugăm să consultați RCP-ul înregistrat sau să contactați enquiries@stdpharm.ie

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Fibrovein (tetradecil sulfat de sodiu), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către:

Fidelio Farm SRL

e-mail: adriana.soima@fideliofarm.ro

Referințe

Beckitt T, Elstone A și Ashley S. (2011) Air versus physiological gas for ultrasound guided foam sclerotherapy treatment of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42: 115-119.

Bradbury AW, Bate G, Pang K și colab. (2010) Ultrasound-guided foam sclerotherapy is a safe and clinically effective treatment for superficial venous reflux. *J Vasc Surg* 52: 939-945.

Bush R și Bush P. (2017) Evaluation of sodium tetradecyl sulfate and polidocanol as sclerosants for leg telangiectasia based on histological evaluation with clinical correlation. *Phlebology* 32: 496-500.

Coleridge Smith P. (2006) Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 32: 577-583.

Dabbs EB, Dos Santos SJ, Mainsiow LE și colab. (2018) Implication of foam sclerosant inactivation by human whole blood in a laboratory setting. *Phlebology* 33: 338-343.

Davies HO, Watkins M, Oliver R și colab. (2021) Adverse neurological events after sodium tetradecyl sulfate foam sclerotherapy - A prospective, observational study of 8056 treatments. *Phlebology*: 2683555211051490.

Duffy DM. (2010) Sclerosants: a comparative review. *Dermatol Surg* 36 Suppl 2: 1010-1025.

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A MEDICAMENTULUI FIBROVEIN

Goldman MP. (2017) Complications and Adverse Sequelae of Sclerotherapy. În: Goldman MP și Weiss RA (eds) *Sclerotherapy (Sixth Edition)*. Elsevier, 200-261.

Goldman MP și Bergan JJ. (2001) *Sclerotherapy: treatment of varicose and telangiectatic leg veins*, St. Louis; London: Mosby.

Jia X, Mowatt G, Burr JM și colab. (2007) Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg* 94: 925-936.

Kobayashi S, Crooks S și Eckmann DM. (2006) Dose- and time-dependent liquid sclerosant effects on endothelial cell death. *Dermatol Surg* 32: 1444-1452.

Parsi K, Exner T, Low J și colab. (2011) In vitro effects of detergent sclerosants on clot formation and fibrinolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 41: 267-277.

Rabe E, Breu FX, Cavezzi A și colab. (2014) European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 29: 338-354.

Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao T-C și colab. (2003) Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial. *Journal of Vascular Surgery* 38: 896-903.

Thibault PK. (1999) Sclerotherapy of varicose veins and telangiectasias: A 2-year experience with sodium tetradecyl sulphate. *Aust N Z J Phlebol* 3: 25-30.

Watkins MR. (2011) Deactivation of sodium tetradecyl sulphate injection by blood proteins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 41: 521-525.

Referințele sunt disponibile la cerere.

O copie a RCP-ului aprobat în prezent este disponibilă la <introduceți link-ul la nivel național>

GHID PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA ÎN SIGURANȚĂ A FIBROVEIN

Anexă - Chestionar

<se va furniza link-ul către un chestionar online pentru a evalua eficacitatea acestui material>

1. Ați citit documentul „Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la utilizarea în siguranță a medicamentului Fibrovein”?
Da ☐ Nu ☐
2. Înțelegeți principalele preocupări privind siguranța asociate cu administrarea Fibrovein?
Da ☐ Nu ☐
3. Înțelegeți măsurile recomandate pentru reducerea la minimum a riscurilor pe care trebuie să le ia profesioniștii din domeniul sănătății înainte de a administra Fibrovein?
Da ☐ Nu ☐
4. Urmăți recomandările din acest ghid în practica dumneavoastră clinică?
Da ☐ Nu ☐