

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oftaquix 5 mg/ml picături oftalmice, soluție.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml picături oftalmice, soluție conține levofloxacină hemihidrat 5,12 mg, echivalent cu levofloxacină 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Un ml de picături oftalmice, soluție conține clorură de benzalconiu 0,05 mg și o picătură conține aproximativ 0,002 mg clorură de benzalconiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede, de culoare galben deschis până la galben-verzui deschis, fără particule vizibile.

Soluție izotonă ajustată la valoarea pH-ului fiziologic.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Oftaquix este indicat în tratamentul topic al infecțiilor bacteriene oftalmice externe, la pacienții cu vârsta ≥ 1 an, cauzate de microorganisme sensibile la levofloxacină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Oftaquix este indicat la adulți, copii cu vârsta de 1 an și peste până la 12 ani și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

În cazul tuturor categoriilor de pacienți, în primele două zile se instilează una sau două picături în ochiul (ochii) afectat (afecțați) la intervale de două ore, de maxim 8 ori pe zi, în stare de veghe, iar ulterior, de patru ori pe zi, din ziua 3 până în ziua 5.

În cazul în care sunt utilizate concomitent mai multe medicamente oftalmice cu administrare topică, este necesar un interval de cel puțin 15 minute între instilări.

Pentru a preveni contaminarea vârfului picurător și a soluției, vârful picurător nu trebuie să intre în contact cu pleoapele sau cu zonele adiacente.

Durata tratamentului depinde de severitatea afecțiunii și de evoluția clinică sau bacteriologică a infecției. Durata obișnuită de tratament este de 5 zile.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea pentru tratamentul ulcerului cornean și oftalmiei gonococice la nou-născuți.

Oftaquix nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 1 an din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea pentru această grupă de vârstă.

Utilizare la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Dozele la copii cu vârsta de 1 an și peste sunt asemănătoare cu cele recomandate la adulți.

La copiii cu vârsta de 1 an și peste, s-au stabilit siguranța și eficacitatea utilizării Oftaquix.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea utilizării Oftaquix la copiii cu vârsta sub 1 an. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare oftalmică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă levofloxacină, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1., de exemplu: clorura de benzalconiu.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Oftaquix nu trebuie injectat subconjunctival. Soluția nu trebuie introdusă direct în camera anterioară a ochiului.

Similar altor medicamente antiinfecțioase, utilizarea prelungită poate determina suprainfecții cu microorganisme non-sensibile, inclusiv fungi. În cazul în care infecția se agravează sau nu se observă o ameliorare clinică în decursul unei perioade rezonabile de tratament, utilizarea trebuie întreruptă și va fi instituit un tratament alternativ. În cazurile în care, din considerente clinice, este necesară decizia medicului, pacientul va fi examinat cu ajutorul biomicroscopiei cu lampa cu fantă sau, acolo unde este indicat, utilizând colorația cu fluoresceină.

Administrarea sistemică a fluorochinolonelor a fost asociată cu reacții de hipersensibilitate, chiar și ca urmare a administrării unei doze unice. Trebuie întreruptă administrarea medicamentului în cazul în care devine manifestă o reacție alergică la levofloxacină.

Este posibil ca, în cazul administrării sistemice a unei fluorochinolone, incluzând levofloxacină, în special la pacienții vârstnici și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi să se producă inflamație și ruptură a tendonului. Prin urmare, trebuie să se manifeste prudență, iar tratamentul cu levofloxacină trebuie întrerupt la primul semn de inflamație a tendonului (vezi pct. 4.8).

Oftaquix 5 mg/ml picături oftalmice, soluție conține clorură de benzalconiu ca și conservant. Scoateți lentilele de contact înainte de administrarea picăturilor oftalmice și așteptați cel puțin 15 minute înainte să le puneți la loc. Se știe că clorura de benzalconiu decolorează lentilele de contact moi. Pacienții cu infecții bacteriene oculare externe nu trebuie să poarte lentile de contact.

Clorura de benzalconiu, așa cum a fost raportat, determină iritație oculară, sindromul ochiului uscat și poate produce modificări ale filmului lacrimal și ale suprafeței corneei. Medicamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu ochi uscat și la pacienți cu afectare a corneei. Pacienții trebuie monitorizați la administrarea pe timp îndelungat.

Copii și adolescenți

Pentru copiii cu vârsta de 1 an și peste, sunt similare atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare indicate la adulți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea unor medicamente cu levofloxacină. Deoarece concentrațiile plasmatiche maxime ale levofloxacinii obținute ca urmare a administrării oftalmice sunt de cel puțin 1000 de ori mai mici decât cele raportate ca urmare a administrării orale a dozelor standard, este improbabil ca interacțiunile menționate în cazul administrării sistemice a levofloxacinii să fie relevante clinic.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii cu privire la interacțiunile dintre medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice adecvate privind utilizarea levofloxacinii la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea pentru reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om. Oftaquix nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Levofloxacină se elimină în laptele uman. Cu toate acestea, în cazul administrării dozelor terapeutice de Oftaquix nu se anticipează apariția de reacții adverse la sugarii alăptați. Oftaquix nu trebuie utilizat în timpul alăptării, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru sugar.

Fertilitatea

Levofloxacină nu a determinat afectarea fertilității la șobolani, la expuneri ce depășeau semnificativ expunerea maximă la om după administrarea oculară (vezi pct. 5.3).

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

Oftaquix are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În cazul în care există orice efecte tranzitorii asupra vederii, pacientul trebuie sfătuit să aștepte până când acestea dispar, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se anticipează că aproximativ 10% dintre pacienți pot prezenta reacții adverse. În general, reacțiile adverse sunt clasificate ca ușoare sau moderate, sunt tranzitorii și, de regulă, se limitează la nivelul ochiului.

Deoarece medicamentul conține și clorură de benzalconiu, substanța activă sau acest excipient pot determina apariția eczemei de contact și/sau a iritației.

În timpul studiilor clinice și după punerea pe piață s-au raportat următoarele reacții adverse, definite ca fiind în mod sigur, probabil sau posibil asociate tratamentului cu levofloxacină sub formă de picături oftalmice (Oftaquix 5 mg/ml picături oftalmice și Oftaquix 5 mg/ml picături oftalmice în recipient unidoză):

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$): reacții alergice extraoculare, inclusiv erupție cutanată tranzitorie

Foarte rare ($< 1/10000$): anafilaxie

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$): cefalee

Tulburări oculare

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$):

Senzație de arsură, reducere a acuității vizuale și filamente de mucus.

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$):

Lipire a pleoapelor, chemoză, reacție papilară conjunctivală, edem palpebral, disconfort ocular, prurit ocular, dureri oculare, conjunctivită, foliculi conjunctivali, xeroftalmie, eritem palpebral și fotofobie.

În cadrul studiilor clinice nu s-au observat precipitate corneene.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$): rinită

Foarte rare ($< 1/10000$): edem laringian

Alte reacții adverse care au fost observate la administrarea sistemică a unei substanțe active (levofloxacină) și sunt posibile să apară de asemenea la Oftaquix

La pacienții care au primit fluorochinolone cu administrare sistemică au fost raportate rupturi la nivelul umărului, mâinii, tendonului lui Ahile sau altor tendoane, care necesită intervenție chirurgicală sau determină dizabilitate prelungită. Studiile și experiența după punerea pe piață cu chinolone sistemice indică faptul că riscul acestor rupturi poate fi crescut la pacienții tratați cu corticosteroizi, în special la pacienții vârstnici și în cazul tendoanelor supuse unui efort fizic intens, incluzând tendonul lui Ahile (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse manifestate la copii și adolescenți sunt considerate asemănătoare cu cele raportate la adulți.

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 direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cantitatea totală de levofloxacină dintr-un flacon care conține picături oftalmice, soluție este prea mică pentru a cauza efecte toxice ca urmare a ingerării accidentale. În cazul în care se consideră necesar, pacientul poate fi monitorizat clinic și pot fi luate măsuri pentru susținerea funcțiilor vitale. În cazul supradozajului local cu levofloxacină, se vor spăla ochii cu apă curată (de la robinet), la temperatura camerei.

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 1 an și peste, măsurile de tratament în caz de supradozaj sunt asemănătoare cu cele efectuate la adulți.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate oftalmologice, antiinfecțioase, fluorochinolone.

Codul ATC: S01AE05

Levofloxacină este izomerul L al substanței racemice, ofloxacină. Activitatea antibacteriană a ofloxacină este determinată, în primul rând, de izomerul L.

Mecanism de acțiune

Fiind un medicament antibacterian de tip fluorochinolona, levofloxacină acționează la nivelul complexului ADN-girază - topoisomereză II și topoisomereză IV. Levofloxacină acționează cu preferință asupra ADN-girazei din bacteriile Gram-negativ și topoisomereză IV din bacteriile Gram-pozitiv.

Mecanisme de rezistență

Rezistența bacteriană la levofloxacină se poate dezvolta în primul rând din cauza celor două mecanisme principale și anume, scăderea concentrației intrabacteriene a unui medicament sau modificarea enzimelor țintă asupra cărora acționează medicamentul. Modificarea enzimelor țintă este determinată de mutații ale genelor cromozomiale care codifică ADN-giraza (*gyrA* și *gyrB*) și topoisomereză IV (*parC* și *parE*; *glaA* și *glaB* pentru *Staphylococcus aureus*). Rezistența determinată de scăderea concentrației intrabacteriene a medicamentului apare fie din cauza porinelor membranei exterioare (OmpF) care împiedică pătrunderea fluorochinolonei în bacteriile Gram-negativ, fie din cauza pompelor de eflux. Rezistența mediată de eflux a fost descrisă pentru pneumococi (PmrA), stafilococi (NorA), microorganisme anaerobe și bacterii Gram-negativ. Pe lângă aceasta, pentru *Klebsiella pneumoniae* și *E. coli* a fost descrisă rezistența la chinolone mediată de plasmide (determinată de gena *qnr*).

Rezistență încrucișată

Între fluorochinolone poate să apară rezistența încrucișată. Este posibil ca mutațiile singulare să nu determine rezistența clinică însă, în general, mutațiile multiple au drept rezultat rezistența clinică la toate medicamentele din clasa fluorochinolonei. Modificarea porinelor membranei exterioare și a sistemelor de eflux poate avea o specificitate de substrat largă, țintind mai multe clase de medicamente antibacteriene și determinând polirezistența.

Valori critice

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST (Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene) pentru levofloxacină, care separă microorganismele sensibile de cele intermediar sensibile și pe cele intermediar sensibile de cele rezistente, sunt următoarele:

Pseudomonas spp., *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus A,B,C,G*:

sensibile ≤ 1 mg/l, rezistente >2 mg/l

Streptococcus pneumoniae: sensibile ≤ 2 mg/l, rezistente >2 mg/l

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*: sensibile ≤ 1 mg/l, rezistente >1 mg/l

Toate celelalte microorganisme patogene: sensibile ≤ 1 mg/l, rezistente >2 mg/l

Spectrul antibacterian

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate și este de dorit să existe informații locale referitoare la rezistență, în special când se tratează infecții severe. De aceea, informațiile prezentate oferă doar o ghidare aproximativă privind probabilitatea ca aceste microorganisme să fie sensibile sau nu la levofloxacină. În cazul în care este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert, atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât eficacitatea medicamentului, în cel puțin unele tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

În următorul tabel sunt prezentate doar speciile bacteriene care sunt în mod frecvent responsabile de infecțiile oculare, cum este conjunctivita.

Spectrul antibacterian – categoria de sensibilitate și caracteristicile rezistenței, conform EUCAST

Categoria I: Specii frecvent sensibile

Aerobi Gram-pozitiv	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Streptococi din grupa Viridans	
Aerobi Gram-negativ	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(izolat din comunitate)
Alte microorganisme	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(Tratamentul pacienților cu conjunctivită cauzată de <i>Chlamydia</i> necesită tratament antimicrobian concomitent administrat pe cale sistemică)
Categoria II: Specii pentru care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă	
Aerobi Gram-pozitiv	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)**	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Aerobi Gram-negativ	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(izolat din spital)

* MSSA = tulpini de *Staphylococcus aureus* sensibile la meticilină

** MRSA = tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la meticilină

Datele privind rezistența prezentate în tabel se bazează pe rezultatele unui studiu multicentric de supraveghere (Studiul oftalmic) cu privire la rezistența la speciile bacteriene izolate obținute de la pacienți cu infecții oftalmice, efectuat în Germania, în perioada iunie-noiembrie 2004.

Microorganismele au fost clasificate ca sensibile la levofloxacină pe baza sensibilității *in vitro* și a concentrațiilor plasmatice atinse după tratamentul administrat pe cale sistemică. După administrarea topică, local se ating concentrații maxime mai mari decât cele plasmatice. Cu toate acestea, nu se știe dacă și în ce mod cinetica medicamentului administrat oftalmic (topic) poate modifica activitatea antibacteriană a levofloxacinei.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacodinamice observate la copiii cu vârsta de 1 an și peste sunt similare cu cele de la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea oftalmică, levofloxacină persistă în pelicula lacrimală.

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, concentrațiile medii ale levofloxacinei din pelicula lacrimală măsurate la 4 și la 6 ore de la administrarea topică au fost de 17,0 micrograme/ml, respectiv de 6,6 micrograme/ml. Cinci din șase subiecți incluși în studiu au prezentat concentrații egale cu 2 micrograme/ml sau mai mult, la 4 ore de la administrare. La patru din șase subiecți, această concentrație s-a menținut la 6 ore de la administrare.

Concentrația plasmatică a levofloxacinei a fost măsurată la 15 voluntari sănătoși adulți, la diverse momente în timp, pe parcursul unei perioade de tratament cu levofloxacină de 15 zile. Concentrația plasmatică medie a levofloxacinei la 1 oră de la administrare a variat între 0,86 nanograme/ml în ziua 1 și 2,05 nanograme/ml în ziua 15. Cea mai mare valoare a concentrației plasmatice maxime a levofloxacinei, egală cu 2,25 nanograme/ml, a fost măsurată în ziua 4, după 2 zile de administrare la intervale de 2 ore, în total 8 doze pe zi. Concentrațiile plasmatice maxime ale levofloxacinei au crescut de la 0,94 nanograme/ml în ziua 1 la 2,15 nanograme/ml în ziua 15, iar aceste valori sunt de mai mult de 1000 de ori mai mici decât cele obținute ca urmare a administrării orale a dozelor standard de levofloxacină.

Până în prezent, nu se cunosc concentrațiile plasmatice de levofloxacină atinse după administrarea la nivelul ochilor infectați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele preclinice s-au observat numai la expuneri considerabil mai mari decât expunerea maximă la om obținută ca urmare a administrării oftalmice de levofloxacină și au relevanță mică pentru utilizarea clinică.

În cadrul studiilor efectuate la animale, s-a demonstrat că inhibitorii de girază au determinat tulburări de creștere la nivelul articulațiilor ce sunt supuse greutateii corporale.

Similar altor fluorochinolone, în urma administrării orale de doze mari, levofloxacină a demonstrat efecte asupra cartilajului (formare de vezicule, cavități) la șobolani și la câini.

Potențialul cataractogen nu poate fi exclus, din cauza lipsei unor investigații specifice.

Pe baza datelor deținute în prezent, tulburările de vedere manifestate la animale nu pot fi excluse.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Levofloxacină administrată oral la șobolani în doze de până la 810 mg/kg și zi nu a fost teratogenă. Deoarece s-a demonstrat că levofloxacină este absorbită complet, cinetica medicamentului este liniară. Nu s-au observat diferențe la nivelul parametrilor farmacocinetici între doza unică și dozele repetate administrate pe cale orală. Expunerea sistemică la șobolani, în cazul administrării orale de doze de 810 mg/kg și zi, a fost de aproximativ 50000 de ori mai mare decât cea atinsă la om, atunci când au fost administrate oftalmic dozele de levofloxacină conținute în 2 picături de soluție, aplicate bilateral. La șobolani, doza cea mai mare a crescut mortalitatea fetală și maturizarea întârziată a coincis cu toxicitatea maternă.

Nu s-a observat niciun efect teratogen în urma administrării orale la iepuri a unor doze de până la 50 mg/kg și zi sau ca urmare a administrării intravenoase a unor doze de până la 25 mg/kg și zi.

Levofloxacină nu a determinat nicio modificare a fertilității la șobolani, atunci când s-au administrat oral doze de până la 360 mg/kg și zi; ca urmare a administrării acestor doze s-au obținut concentrații plasmatice de 16000 de ori mai mari decât cele atinse ca urmare a administrării oftalmice a 8 doze la om.

Genotoxicitate

Levofloxacină nu a indus mutații genetice la nivelul celulelor bacteriene sau de mamifere, dar a indus *in vitro* aberații cromozomiale la nivelul celulelor din plămânul de hamster chinezesc, la doze de 100 micrograme/ml sau mai mari, în absența activării metabolice. Testele efectuate *in vivo* nu au demonstrat niciun potențial genotoxic.

Potențial fototoxic

Studiile efectuate la șoarece, atât după administrarea orală, cât și după cea intravenoasă, au demonstrat faptul că levofloxacină are activitate fototoxică numai la doze foarte mari. Administrarea unei soluții oftalmice de levofloxacină 3% pe pielea bărbierită a unor hamsteri nu a demonstrat niciun potențial de fotosensibilizare sau de fototoxicitate cutanată. Levofloxacină nu a demonstrat potențial genotoxic într-un test de fotomutagenitate și a redus dezvoltarea tumorală într-un test de fotocarcinogenitate.

Potențial carcinogen

În cadrul unui studiu pe termen lung privind carcinogenitatea, efectuat la șobolani, levofloxacină nu a demonstrat niciun potențial carcinogen sau tumorigen în urma administrării orale zilnice, ca parte a regimului alimentar, în doze de până la 100 mg/kg și zi, timp de 2 ani.

Evaluarea riscului asupra mediului înconjurător (ERM)

Concentrația calculată de Oftaquix care să prezinte influență asupra mediului ($PEC_{\text{Surfacewater}}$) este sub limita de acțiune de 0,01 micrograme/l iar valoarea LogKow a levofloxacinei este sub limita de acțiune de 4,5.

Este puțin probabil ca Oftaquix să reprezinte un risc pentru mediul înconjurător, deoarece nu există alte motive de îngrijorare în ceea ce privește medicamentul și substanța activă din compoziția acestuia, levofloxacină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconiu (0,05 mg în 1 ml picături oftalmice, soluție)

Clorură de sodiu

Acid clorhidric 5N (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu 5N (pentru ajustarea pH-ului)

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

3 ani.

După prima deschidere: a se utiliza în decurs de 28 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de culoare albă, din polietilenă de densitate joasă (PEJD), cu capacitatea de 5 ml, cu vârf picurător din PEJD și capac cu filet din polietilenă de densitate înaltă (PEÎD). Fiecare flacon conține 5 ml picături oftalmice, soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9806/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023