

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lidocaină Noridem 20 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție injectabilă conține clorhidrat de lidocaină monohidrat 21,32 mg, echivalent cu clorhidrat de lidocaină 20 mg (2 % m/v).

Conținutul per fiolă este următorul:

O fiolă cu soluție injectabilă a 2 ml conține clorhidrat de lidocaină 40 mg
O fiolă cu soluție injectabilă a 5 ml conține clorhidrat de lidocaină 100 mg
O fiolă cu soluție injectabilă a 10 ml conține clorhidrat de lidocaină 200 mg
O fiolă cu soluție injectabilă a 20 ml conține clorhidrat de lidocaină 400 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

Un ml soluție injectabilă conține sodiu 0,083 – 0,0892 mmol (echivalent cu 1,9 – 2,05 mg de sodiu per ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede și incoloră.

pH: 5,00 – 7,00

Osmolalitate: 270 – 310 mOsm/kg

4. DATE CLINICE**4.1. Indicații terapeutice**

Anestezie locală și regională: Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2 % m/v) este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani. La copiii cu vârsta sub 2 ani sunt disponibile numai date limitate (vezi pct. 4.2).

Tahicardie ventriculară simptomatică severă sau tahiaritmie, în cazul în care se consideră că prezintă risc vital: Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2 % m/v) este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani. La copiii cu vârsta sub 2 ani sunt disponibile numai date limitate (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Anestezie locală și regională

În principiu, trebuie administrată doza minimă posibilă care produce o anestezie adecvată. Dozele trebuie ajustate în mod individual, în funcție de particularitățile fiecărui caz.

Adulți

Atunci când se injectează în țesuturi cu absorbție sistemică marcată, fără asociere cu un vasoconstrictor, o doză unică de clorhidrat de lidocaină monohidrat nu trebuie să depășească 4,5 mg/kg greutate corporală (GC) (sau 300 mg). Atunci când se administrează în asociere cu un vasoconstrictor, nu trebuie să se depășească 7 mg/kg GC (sau 500 mg) de clorhidrat de lidocaină monohidrat per doză unică.

Pentru indicațiile clinice prezentate mai jos, recomandările pentru o doză unică și concentrațiile soluției injectabile care trebuie administrate la adulți cu greutate corporală medie (70 kg) sunt următoarele:

Tipul de anestezie	Concentrație [%]	Volum uzual [ml]	Doza maximă[mg]
Infiltrație	0,5 – 1		300 500 (cu adrenalină)
Bloc nervos major	1 – 2	30 – 50	500 (cu adrenalină)
Bloc nervos minor	1	5 – 20	200
Epidurală	1 – 2	15 – 30*	500 (cu adrenalină)
Spinală	1,5 sau 5 în soluție glucoză 7,5 %	1 – 2	100
Anestezie regională intravenoasă (ARIV)			
- membrul superior	0,5	40	
- membrul inferior	0,25	50 – 100	

*1,5 ml per segment în medie

Pentru prelungirea anesteziei, lidocaina poate fi asociată cu un vasoconstrictor, de exemplu adrenalină. Adăugarea adrenalinei în concentrație cuprinsă între 1:100 000 și 1:200 000 s-a dovedit a fi utilă.

Copii și adolescenți

Pentru copii, dozele sunt calculate în mod individual, în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului și de tipul procedurii. Se pot administra maximum 5 mg/kg GC. În cazul asocierii cu adrenalină, se pot administra maximum 7 mg/kg. La copii cu o greutate corporală mare, este adesea necesară o reducere treptată a dozei, care trebuie să se bazeze pe greutatea corporală ideală. Trebuie consultate manualele de specialitate cu privire la factorii care afectează tehnicile de blocaj specifice și la cerințele individuale ale pacienților. Pentru anestezie la copii, trebuie utilizată numai o concentrație scăzută (0,5 % m/v) de anestezic local. Pentru realizarea unui bloc motor complet, poate fi necesară o concentrație mai mare (1 % m/v).

Lidocaina trebuie utilizată cu precauție la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece în prezent există date limitate care să confirme siguranța și eficacitatea medicamentului la acest grup de pacienți.

Pacienți vârstnici

Pentru pacienții vârstnici, dozele trebuie calculate în mod individual, în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacienților. Dozele pot necesita ajustări, deoarece debitul cardiac și fluxul sanguin hepatic pot scădea odată cu înaintarea în vârstă, ceea ce indică o scădere a clearance-ului lidocainei (vezi pct. 5.2).

Alte grupe speciale de pacienți

Dozele trebuie reduse la pacienții cu **stare generală precară** sau la cei cu **capacitate redusă de legare de proteinele plasmatică** (determinată, de exemplu, de insuficiență renală, insuficiență hepatică, cancer, sarcină).

La pacienții cu **insuficiență renală severă** poate fi necesară ajustarea dozei, din cauza clearance-ului scăzut și a timpului de înjumătățire crescut al lidocainei (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu **afecțiuni hepatice prezintă toleranță scăzută** la anestezicele locale de tip amidic. Acest lucru poate fi determinat de reducerea metabolizării hepatice și a sintezei proteinelor, ceea ce determină o rată mai mică de legare de proteine a anestezicului local.

În aceste cazuri se recomandă scăderea dozei.

Doza trebuie redusă la pacienții care prezintă semne clinice de **insuficiență cardiacă**. Cu toate acestea, blocajul nervos local sau regional poate fi metoda anestezică de elecție la acești pacienți. În timpul sarcinii, poate fi necesară reducerea dozei, în funcție de tipul de anestezie. Blocurile anestezice regionale în care sunt necesare doze de obicei mari trebuie evitate în primul trimestru de sarcină. Pentru administrare în blocuri anestezice în care se administrează doze mai mici, poate fi necesară reducerea dozei, ca urmare a modificărilor caracteristicilor anatomice și fiziologice la sfârșitul sarcinii.

Tratamentul antiaritmie

Adulți

Dozele trebuie ajustate în funcție de cerințele individuale și de efectul terapeutic.

În bolus:

Dozele de încărcare uzuale de clorhidrat de lidocaină sunt 50 – 100 mg sau 1 – 1,5 mg/kg GC sub formă de injecție intravenoasă directă, care corespunde la aproximativ 2,5 – 5 ml sau 0,05 - 0,075 ml/kg GC de Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2 % m/v).

Viteza injectării nu trebuie să depășească 25 – 50 mg/min, care corespunde la aproximativ 1,25 – 2,5 ml/min de Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2 % m/v).

Dacă efectul terapeutic al primei doze este insuficient în decursul primelor 5 – 10 minute, doza inițială poate fi repetată o dată sau de două ori, până la o doză maximă de 200 – 300 mg, în decurs de o oră.

Întreținere:

Pentru menținerea concentrațiilor plasmatică terapeuțice de lidocaină (1,5 – 5 µg/ml), clorhidratul de lidocaină monohidrat este perfuzat cu o viteză de 20 – 50 µg /kg GC și minut (aproximativ 1 – 4 mg/min), ceea ce corespunde la aproximativ 0,001 – 0,0025 ml/kg GC și minut.

Se pot prepara perfuzii prin adăugarea de 1000 mg clorhidrat de lidocaină monohidrat, ceea ce corespunde la 50 ml de Lidocaină Noridem 20 mg/ml soluție injectabilă la 500 ml de soluție de glucoză sau soluție salină fiziologică.

Perfuzia trebuie oprită de îndată ce ritmul cardiac de bază al pacientului pare a fi stabil sau la primele semne de toxicitate. Rareori este necesară continuarea perfuziei peste 24 ore. Imediat ce este posibil, pacienții trebuie trecuți la un medicament antiaritmie cu administrare orală pentru terapia de întreținere.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării lidocainei la copii nu au fost încă stabilite în mod definitiv. Doza trebuie ajustată în funcție de situația clinică și de natura procedurii.

La copiii mici și copii se poate administra inițial un bolus i.v. de 0,5 – 1 mg/kg GC. Această doză poate fi repetată conform răspunsului pacientului, dar doza totală nu trebuie să depășească 3 – 5 mg/kg GC. Dacă

este necesar, se poate administra o perfuzie i.v. cu doza de întreținere de 10 – 50 µg/kg GC și minut, prin intermediul unei pompe de perfuzie.

Pentru suportul vital cardiovascular avansat la copii, doza recomandată este de o injecție inițială rapidă i.v. sau intraosos (adică în bolus) de 1 mg/kg GC, până la o doză inițială maximă de 100 mg.

Dacă tahicardia ventriculară sau fibrilația ventriculară nu este corectată după defibrilare (sau cardioversie) și administrarea unei doze inițiale recomandate de lidocaină, trebuie începută administrarea unei perfuzii i.v. sau intraosoase, cu o viteză de 20 - 50 µg/kg GC și minut.

Pacienți vârstnici

Pentru pacienții vârstnici, dozele sunt calculate în mod individual, în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacienților. Dozele pot necesita ajustări, deoarece debitul cardiac și fluxul sanguin hepatic pot scădea odată cu înaintarea în vârstă, ceea ce indică o scădere a clearance-ului lidocainei (vezi pct. 5.2).

Alte grupe speciale de pacienți

Insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, medicamente administrate concomitent, sarcină

Doza trebuie redusă la pacienții cu insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, la pacienții cărora li se administrează medicamente care intensifică efectele lidocainei (vezi pct. 4.5) și în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6). Vezi de asemenea pct. 5.2.

Insuficiență renală

De regulă, insuficiența renală nu necesită o ajustare specifică a dozei. Totuși, acești pacienți trebuie monitorizați pentru efectele toxice cauzate de acumularea metaboliților activi.

În caz de insuficiență renală severă, poate fi necesară ajustarea dozei (vezi și pct. 5.2).

Mod de administrare

Anestezie locală și regională

Administrare intradermică, intramusculară, subcutanată sau submucoasă (infiltrație), injectare în vecinătatea nervilor periferici, epidurală sau spinală. Administrarea intravenoasă în caz de anestezie regională intravenoasă (blocul Bier).

Orice procedură de anestezie locală trebuie efectuată numai de către personal calificat în mod corespunzător în tehnica anestezică respectivă.

Tratamentul antiaritmie

Administrare intravenoasă

Se administrează sub formă de injecție intravenoasă lentă sau perfuzie intravenoasă, după diluarea într-o soluție vehicul adecvată.

Din cauza duratei de acțiune relativ scurte a lidocainei, injectarea trebuie urmată de perfuzie continuă, dacă este posibil, cu ajutorul unei pompe de perfuzie.

4.3 Contraindicații

Generale

- hipersensibilitate la substanța activă, lidocaină, la anestezice locale de tip amidic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Anestezie locală și regională

De asemenea trebuie avute în vedere contraindicațiile pentru anestezia spinală și epidurală.

- hipovolemie necorectată,
- coagulopatie (dobândită, indusă, genetică),
- presiune intracraniană crescută,
- hemoragie intracraniană sau intraspinală.

Tratamentul antiaritmie

- tulburări de conducere severe
- infarct miocardic în ultimele 3 luni
- scăderea marcată a debitului cardiac, cu excepția cazului în care există o aritmie cardiacă ventriculară cu risc vital.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

În cazul unei alergii cunoscute la alte anestezice locale de tip amidic, trebuie luată în considerare alergia de grup la lidocaină.

Lidocaina trebuie utilizată numai cu precauție deosebită la pacienții cu afecțiuni hepatice sau renale sau cu miastenia gravis, tulburări de conducere cardiacă (vezi și pct. 4.3), insuficiență cardiacă, bradicardie, afectare a funcției respiratorii și șoc sever (vezi și pct. 4.2).

În general, înainte de injectarea lidocainei, trebuie să se verifice dacă toate echipamentele pentru resuscitare și medicația de urgență pentru tratamentul reacțiilor toxice sunt imediat disponibile.

Pacienții cu **epilepsie** trebuie monitorizați atent în vederea apariției simptomelor nervoase centrale. Trebuie avută în vedere o tendință crescută la convulsii, chiar și la doze mai mici decât cele maxime.

Anestezie locală și regională

Poate apărea hipotensiune arterială bruscă, în special la pacienții vârstnici, ca o complicație a anesteziei spinale și epidurale.

De asemenea, trebuie acordată o atenție deosebită în cazul în care anestezicul local trebuie injectat în țesutul inflammat (infectat), din cauza absorbției sistemice crescute, determinate de fluxul sanguin mai mare și de efectul redus din cauza pH-ului mai scăzut al țesutului infectat.

Anestezia spinală este asociată cu un risc de cefalee post-spinală, în special la adolescenți și la adulți cu vârsta de până la 30 de ani. Acest risc de cefalee post-spinală poate fi redus semnificativ prin alegerea unor canule de injectare suficient de subțiri.

După îndepărtarea garoului în urma anesteziei regionale intravenoase există un risc crescut de reacții adverse. Prin urmare anestezicul local trebuie drenat în mai multe reprize.

În timpul procedurilor anestezice în regiunea capului și gâtului, pacienții prezintă un risc crescut de reacții adverse toxice la medicament la nivelul sistemului nervos central. Vezi de asemenea pct. 4.8.

Tratamentul antiaritmie

În caz de acidoză, legarea lidocainei de proteinele plasmatiche este redusă și, prin urmare, concentrația de lidocaină liberă este crescută. Prin urmare, efectul lidocainei poate fi intensificat în caz de acidoză.

Hipokaliemia, hipoxia și tulburările echilibrului acido-bazic trebuie să fie corectate înainte de utilizarea lidocainei la pacienții care necesită doze mari de medicamente antiaritmice.

În timpul tratamentului parenteral prelungit cu lidocaină, trebuie să se monitorizeze periodic echilibrul hidric, electroliții serici și echilibrul acido-bazic.

Administrarea lidocainei trebuie să fie asociată cu monitorizarea continuă a ECG, tensiunii arteriale, stării de conștiență și respirației. În mod special, ajustarea dozei de medicament antiaritmice necesită o monitorizare cardiologică atentă. Trebuie să fie disponibil echipamentul de urgență cardiologică. Dacă unul sau mai mulți parametri indică agravarea funcției cardiace, este necesară revizuirea terapiei, care poate include întreruperea administrării lidocainei.

Notă:

La pacienții narcotizați, tulburările nervoase centrale pot rămâne nediagnosticate, iar reacțiile adverse cardiace pot apărea brusc, fără alte simptome de avertizare anterioare.

Atenționări/precauții speciale privind excipienții

Fiole a 2 ml, 5 ml și 10 ml:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiolă, adică practic „nu conține sodiu“.

Fiole a 20 ml:

Acest medicament conține sodiu 38,1 – 41,0 mg per fiolă de 20 ml, echivalent cu 1,90 – 2,05 % din aportul zilnic maxim la adult, recomandat de OMS.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

- ***Vasoconstrictoare***

Efectul anestezic local este prelungit în cazul asocierii cu un vasoconstrictor, de exemplu adrenalină. Dacă lidocaina este administrată ca medicament antiaritmice, administrarea tratamentului suplimentar cu adrenalină sau noradrenalină poate duce la potențarea reacțiilor adverse cardiace.

- ***Sedative, hipnotice***

Lidocaina trebuie administrată cu precauțiile necesare la pacienții cărora li se administrează sedative, care afectează, de asemenea, funcția SNC și prin urmare pot modifica toxicitatea lidocainei. Poate exista un efect aditiv între anestezicul local și sedative sau hipnotice.

- ***Relaxante musculare***

Efectul relaxantelor musculare este prelungit de către lidocaină.

- ***Asocierea cu alte anestezice locale***

Asocierea de anestezice locale diferite poate duce la efecte aditive asupra sistemului nervos central și cardiovascular.

- ***Anestezice volatile***

Dacă se administrează simultan lidocaină și anestezice volatile, efectele depresoare ale ambelor vor fi intensificate.

- ***Medicamente antiaritmice de clasă I***

Administrarea simultană de lidocaină și alte medicamente antiaritmice de clasă I trebuie evitată, din cauza riscului apariției unor reacții adverse cardiace grave.

- ***Alte medicamente antiaritmice***

Dacă lidocaina este asociată cu alte medicamente antiaritmice, cum sunt blocante ale receptorilor beta sau blocante ale canalelor de calciu, efectul inhibitor asupra conducerii atrioventriculare și intraventriculare și asupra contractilității poate fi crescut.

- ***Medicamente care pot scădea pragul convulsivant***

Deoarece lidocaina în sine poate reduce pragul convulsivant, administrarea concomitentă cu alte medicamente care scad pragul convulsivant (de exemplu tramadol sau bupropion) poate crește riscul de convulsii.

Interacțiuni farmacocinetice

- ***Medicamentele care modifică fluxul sanguin hepatic, debitul cardiac sau distribuția periferică a lidocainei*** pot influența concentrațiile plasmatice de lidocaină.

- ***Blocante ale beta receptorilor, vasoconstrictoare, cimetidină***

Blocantele receptorilor beta (de exemplu, propranolol, metoprolol, vezi și mai jos), cimetidină (vezi și mai jos) și vasoconstrictoarele precum noradrenalina reduc debitul cardiac și/sau fluxul sanguin hepatic și, prin urmare, reduc clearance-ul plasmatic al lidocainei, prelungind timpul de înjumătățire prin eliminare al acesteia. Prin urmare, trebuie să se țină seama în mod corespunzător de posibilitatea acumulării de lidocaină.

- Deoarece lidocaina este metabolizată în principal prin intermediul izoenzimelor citocromului P450 CYP 3A4 și CYP 1A2, substanțele medicamentoase administrate concomitent care sunt **substraturi, inhibitori sau inductori ai enzimelor hepatice, izoenzimele CYP 3A4 și CYP 1A2**, pot avea o influență asupra farmacocineticii lidocainei și, prin urmare, asupra efectului acesteia.

Inhibitori ai CYP 3A4 și/sau CYP 1A2

Administrarea concomitentă a lidocainei cu inhibitori ai CYP3A4 și/sau CYP 1A2 poate duce la concentrații plasmatice crescute de lidocaină. Au fost raportate concentrații plasmatice crescute, de exemplu, în cazul administrării concomitente cu eritromicină, fluvoxamină, amiodaronă, cimetidină, inhibitori de protează.

Inductori ai CYP 3A4 și/sau CYP 1A2

Medicamentele care induc CYP3A4 și/sau CYP 1A2, de exemplu barbiturice (în principal fenobarbital), carbamazepină, fenitoină sau primidonă, accelerează clearance-ul plasmatic al lidocainei și scad astfel eficacitatea acesteia.

Substraturi ale CYP 3A4 și/sau CYP 1A2

Administrarea concomitentă împreună cu alte substraturi ale CYP 3A4 și/sau CYP 1A2 poate duce la concentrații plasmatice crescute ale medicamentelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din administrarea lidocaine la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, lidocaina traversează rapid placenta. Prin urmare, concentrațiile plasmatice crescute de lidocaină la mamă pot provoca deprimarea sistemului nervos central, modificarea tonusului vascular periferic și a funcției cardiace la făt/nou-născut.

Lidocaina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă există o indicație obligatorie. În acest caz, dozele trebuie să fie cât mai reduse posibil.

Anestezie locală și regională

Utilizarea lidocainei pentru blocul epidural, pudendal, caudal sau paracervical poate provoca grade diferite de toxicitate fetală și neonatală (de exemplu bradicardie, hipotonie sau deprimare respiratorie). O injectare subcutanată accidentală de lidocaină la făt în timpul blocului paracervical sau perineal poate provoca apnee, hipotensiune arterială și crize convulsive și astfel poate reprezenta un risc vital pentru nou-născut.

În general, lidocaina în concentrații de 10 mg/ml trebuie să fie preferată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Metaboliții lidocainei se excretă în cantități mici în laptele matern dar nu se anticipează efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați la sân atunci când se administrează Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2 % m/v) în doze terapeutice.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date.

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

În general, Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2 % m/v) are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, în cazul în care anestezia efectuată în condiții de ambulator afectează zone ale corpului implicate în conducerea vehiculelor sau utilizarea utilajelor, pacienții trebuie sfătuiți să evite aceste activități până la recuperarea completă. Prin urmare, atunci când se utilizează acest medicament, medicul trebuie să evalueze în fiecare caz în parte dacă pacientul este capabil să conducă vehicule sau să utilizeze utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse la lidocaină depind de doză, de metoda de administrare și de sensibilitatea individuală a pacientului.

După administrarea lidocainei pot apărea simptome de toxicitate locală. Se pot anticipa reacții adverse sistemice la concentrații plasmatiche de lidocaină care depășesc 5 - 10 mg/l. Acestea se manifestă atât sub formă de simptome ale SNC, cât și de simptome cardiovasculare (vezi și pct. 4.9).

Având în vedere metoda de administrare, reacțiile adverse sistemice sunt asociate mai frecvent cu administrarea lidocainei ca medicament antiaritmie.

Posibilele reacții adverse după administrarea **lidocainei ca anestezic local** sunt în mare măsură identice cu cele produse de alte anestezice locale de tip amidic.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, după cum urmează:

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)

Anestezie locală și regională

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții anafilactice care se manifestă prin urticarie, edem, bronhospasm, detresă respiratorie și simptome circulatorii până la șoc anafilactic.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: simptome neurologice tranzitorii, în special după anestezie spinală și epidurală (până la 5 zile).

Rare: complicații neurologice ca urmare a blocurilor nervoase centrale - în principal anestezie spinală - cum sunt anestezie persistentă, paraestezie, pareză până la paraplegie, sindromul *cauda equina* (slăbiciune bilaterală la nivelul picioarelor până la paraplegie, anestezie în șa, retenție urinară și incontinență fecală), cefalee însoțită de tinitus și fotofobie.

Leziuni ale nervilor cranieni, surditate neurosenzorială (dacă se administrează în regiunea capului și gâtului).

Cu frecvență necunoscută: sindromul Horner, asociat cu anestezia epidurală sau după administrarea la nivel regional în zona capului/gâtului.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Rare: traumatism, iritație radiculară tranzitorie ca urmare a anesteziei spinale, compresie a măduvei spinării după apariția unui hematom

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: frisoane (după administrare epidurală)

Tratamentul antiaritmie

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent după administrarea lidocainei ca medicament antiaritmie sunt cele asupra sistemului nervos. În plus, pot fi afectate funcția cardiacă și circulația. Majoritatea reacțiilor observate sunt asociate cu viteza de injectare crescută sau cu viteza crescută a perfuziei.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții anafilactice care se manifestă prin urticarie, edem, bronhospasm, detresă respiratorie și simptome circulatorii până la șoc anafilactic.

Tulburări psihice

Frecvente: confuzie, agitație, iritabilitate, euforie, halucinații și depresie

Foarte frecvente: disforie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență, amețeli, vertij, dizartrie, tinitus, tremurături, senzație de furnicături și parestezie (la nivel cutanat), vedere încețoșată

Rare: contracții musculare până la convulsii generalizate, scădere a nivelului de conștiență până la comă.

Tulburări cardiace

Rare: bradicardie, bloc atrioventricular până la stop cardiac

Foarte rare: tahicardie ventriculară

Tulburări vasculare

Rare: hipotensiune arterială

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături, disfagie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: deprimare respiratorie sau chiar stop respirator

Copii și adolescenți

Se anticipează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare celor observate la adulți.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici, incidența reacțiilor adverse poate fi crescută (vezi pct. 4.4).

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

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Efectele toxice ale lidocainei depind de concentrația plasmatică; cu cât concentrația plasmatică este mai mare și creșterea acesteia este mai rapidă, cu atât reacțiile toxice sunt mai frecvente și mai grave.

În funcție de sensibilitatea individuală, reacțiile toxice apar de la o concentrație de lidocaină de aproximativ 5 - 9 mg per litru în sângele venos.

Concentrația plasmatică letală de lidocaină la om este cuprinsă între 6 și 33 mg per litru.

Simptome

Efecte asupra SNC:

Supradozajul cu lidocaină cu efect toxic redus determină stimularea SNC. Supradozajul grav, care produce concentrații plasmatiche toxice crescute, determină deprimarea funcțiilor centrale.

Se pot diferenția două faze ale intoxicației cu lidocaină:

Stimulare

La începutul intoxicației cu lidocaină, pacienții prezintă în principal simptome de excitație: neliniște, vertij, tulburări auditive și de vedere, senzații periorale neplăcute, agitație, halucinații, euforie, paretezii (de exemplu, paretezii periorale și amorțeală a limbii), amețeli, tinitus, vedere încețoșată, greață, vărsături, dizartrie. Frisoanele și contracțiile musculare pot fi semne ale unor crize iminente de convulsii generalizate. De asemenea, concentrațiile plasmatiche de lidocaină cu efect subconvulsivant determină

frecvent somnolență și sedare. Pot apărea tahicardie, hipertensiune arterială și hiperemie a feței ca semn al stimulării inițiale a sistemului nervos simpatic.

Deprimare

Pe parcursul evoluției intoxicației SNC, apare afectarea crescândă a funcțiilor trunchiului cerebral sub formă de deprimare respiratorie și comă, chiar până la deces.

Efecte asupra circulației cardiovasculare

Puls nepalpabil, paloare, hipotensiune arterială, bradicardie, aritmii, colaps cardiovascular, fibrilație ventriculară, stop cardiac.

Hipotensiunea arterială bruscă este adesea primul semn al toxicității cardiovasculare a lidocainei.

Hipotensiunea arterială este provocată în principal de o insuficiență sau un bloc de conducere a impulsului cardiac. Cu toate acestea, efectele toxice sunt mai puțin relevante, comparativ cu cele de la nivelul SNC.

Tratament

Apariția simptomelor nervoase centrale sau cardiovasculare necesită următorul tratament de urgență:

- Întreruperea imediată a administrării.
- Asigurarea permeabilității căilor respiratorii.
- Administrarea suplimentară de oxigen. Dacă este necesar, se efectuează ventilație artificială cu oxigen pur - asistată sau controlată - inițial prin mască și balon, apoi intubare. Oxigenoterapia trebuie continuată până când funcțiile vitale au revenit la normal.
- Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale, pulsului și diametrului pupilelor.
- Menținerea circulației prin administrarea unui aport suficient de lichide intravenoase.
- Resuscitarea imediată cardio-pulmonară, după caz.

Aceste măsuri sunt, de asemenea, valabile în cazul anesteziei spinale totale accidentale, care se manifestă mai întâi prin agitație, voce șoptită și somnolență. Ulterior poate evolua până la lipsa stării de conștiență și stop respirator.

Măsurile terapeutice ulterioare includ următoarele:

Hipotensiunea arterială acută cu risc vital trebuie tratată cu vasopresoare administrate pe cale intravenoasă. Bradicardia cauzată de tonusul vagal crescut trebuie tratată prin administrarea de atropină pe cale intravenoasă. Convulsiile care nu reacționează după o oxigenare suficientă trebuie tratate cu benzodiazepine administrate pe cale intravenoasă sau cu barbiturice cu durată de acțiune foarte scurtă.

Analepticele cu acțiune centrale sunt contraindicate.

Nu există antidot specific.

Lidocaina nu poate fi eliminată prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică:

Anestezice locale, amide, codul ATC: N01B B02

Antiaritmice de clasă Ib, codul ATC: C01BB01

Mecanism de acțiune

Anestezie locală și regională

Lidocaina este un anestezic local de tip amidic.

Lidocaina reduce permeabilitatea membranelor celulare pentru cationi, în special pentru ionii de sodiu, iar la concentrații mai mari și pentru ionii de potasiu. În funcție de concentrația de lidocaină, acest lucru determină o excitabilitate redusă a fibrelor nervoase, deoarece încetinește creșterea permeabilității pentru sodiu, care produce potențialul de acțiune. Din interiorul celulei, molecula de lidocaină intră în canalul de sodiu deschis și îl blochează prin legarea la un receptor specific. Un efect direct al încorporării lidocainei în membrana celulară este mult mai puțin relevant.

Deoarece lidocaina, înainte de a ajunge la locul său de acțiune, trebuie să treacă în celulă, efectul acesteia depinde de pKa și de pH-ul mediului, adică de proporția bazei libere, care este fracțiunea care migrează predominant prin membranele lipofile ale fibrelor nervoase.

În țesuturile inflamate, efectul anestezic local este redus, din cauza pH-ului mai scăzut din aceste regiuni.

Tratamentul antiaritmie

La nivelul membranelor fibrelor miocardice, lidocaina inhibă creșterea tranzitorie semnificativă a permeabilității membranei pentru canalele de sodiu în timpul platoului potențialului de acțiune și crește efluxul de potasiu în timpul perioadei de repolarizare.

La nivelul fibrelor Purkinje, durata potențialelor de acțiune și timpul refractar efectiv al acestora sunt scurtate, în timp ce conducerea impulsului este încetinită.

Conducerea impulsurilor în nodul sinusal și în regiunile supraventriculare rămâne practic neafectată.

Eficacitate și siguranță clinică

Anestezie locală și regională

Lidocaina inhibă funcția structurilor excitabile, cum sunt fibrele nervoase senzoriale, motorii și autonome și sistemul de conducere a impulsului cardiac. Lidocaina inhibă reversibil conducerea în fibrele nervoase senzitive în zona de aplicare. Ordinea de pierdere a funcției nervoase este următoarea: durere, temperatură, tact și presiune.

Efectul anestezic local al lidocainei durează aproximativ 30 de minute - 3 ore, în funcție de tipul de anestezie.

Tratamentul antiaritmie

La nivelul miocardului, pragurile de excitație și fibrilație sunt crescute.

Lidocaina suprimă stimulatoarele cardiace (pacemaker) heterotopice și potențialele de acțiune provenite din potențiale întârziate și tahiaritmiile cauzate de ritmul circulator.

Canalele de sodiu leagă lidocaina cu mai multă aviditate atunci când membrana este depolarizată. Prin urmare, efectul antiaritmie al lidocainei este deosebit de pronunțat în cazurile de creștere a frecvenței excitației.

Efectul lidocainei este accentuat dacă potențialul de repaus este mai puțin negativ, de exemplu în caz de hiperkaliemie și/sau ischemie miocardică. În situații de hiperpolarizare, de exemplu din cauza hipokaliemiei, efectul lidocainei este redus.

S-a demonstrat că lidocaina elimină aritmiile ventriculare reintrante în faza miocardică tardivă prin deprimarea și blocarea suplimentară a conducerii pe calea reintrantă.

Concentrațiile plasmatice terapeutice trebuie să fie cuprinse între 1,5 și 5 mg/l. Peste 5 mg/l, se anticipează apariția efectelor toxice asupra SNC și sistemului cardiovascular.

Alte efecte farmacologice

Lidocaina prezintă activitate parasimpatolitică redusă.

Lidocaina administrată intradermic acționează ca un vasoconstrictor ușor la concentrații mici și ca un vasodilatator la concentrații mai mari.

Tratamentul antiaritmie

Efectele lidocainei asupra contractilității miocardice, tensiunii arteriale, debitului cardiac și frecvenței cardiace sunt foarte mici.

Cu toate acestea, pacienții cu tulburare a funcției nodului sinusal pot răspunde în mod deosebit de marcat la efectul lidocainei de suprimare a funcției de conducere.

În perioada imediat următoare infarctului miocardic, fluxul sanguin coronarian poate fi crescut de către lidocaină.

Copii și adolescenți

Nu există date care să indice faptul că proprietățile farmacodinamice ale lidocainei la copii ar trebui să fie diferite de cele stabilite pentru adulți.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice depind de locul și modul de administrare. Cu toate acestea, există o relație scăzută între cantitatea de anestezic local injectat și concentrațiile plasmatice maxime. După administrarea intravenoasă, biodisponibilitatea este de 100 %. Concentrațiile maxime sunt atinse în decurs de cel mult 30 de minute, la majoritatea pacienților concentrațiile maxime sunt atinse în 10 - 20 de minute.

După **injectarea intramusculară** de clorhidrat de lidocaină monohidrat 400 mg pentru efectuarea unui bloc intercostal, s-a determinat o concentrație plasmatică maximă ($C_{\max}$) de 6,48 mg/l, atinsă după 5 - 15 minute ($t_{\max}$).

După administrarea intravenoasă, debutul efectului terapeutic al lidocainei este rapid. Concentrațiile plasmatice terapeutice sunt atinse în 1 - 2 minute. Efectul unei injecții în bolus durează 10 - 20 minute; pentru a menține efectul terapeutic al lidocainei, administrarea acesteia trebuie continuată sub formă de perfuzie intravenoasă.

După **perfuzie continuă** și atunci când nu se administrează o doză de încărcare, starea de echilibru a concentrației plasmatice a fost atinsă după cel puțin 5 ore (interval cuprins între 5 - 10 ore) de la începerea perfuziei. Cu toate acestea, concentrațiile terapeutice au fost deja atinse după 30 - 60 minute.

După administrarea subcutanată, valorile $C_{\max}$ au atins 4,91 mg/l (injectare vaginală) sau, respectiv, 1,95 mg/l (injectare abdominală). În cadrul unui studiu la care au participat 5 voluntari sănătoși, după anestezie prin infiltrare maxilo-bucală cu lidocaină 36 mg, utilizând o soluție 2 %, valoarea $C_{\max}$ a atins 0,31 mg/l.

După injectarea epidurală, concentrațiile plasmatice maxime măsurate nu par a fi direct proporționale cu doza administrată. Administrarea dozei de 400 mg a determinat valori ale $C_{\max}$ de 3 - 4 mg/l. Nu există date disponibile privind farmacocinetica după administrare intratecală.

Distribuție

Lidocaina urmează o cinetică de eliminare bifazică. După administrarea intravenoasă, substanța medicamentoasă se distribuie mai întâi rapid din compartimentul central în țesuturile și organele intens

perfuzate (faza de α -distribuție). Această fază este urmată de redistribuirea în mușchii scheletici și în țesutul adipos. Timpul de înjumătățire în timpul fazei de α -distribuție este de aproximativ 4 – 8 minute. Se anticipează că distribuția în țesuturile periferice are loc în interval de 15 minute.

La adulți, rata de legare de proteinele plasmatică este de aproximativ 60 – 80 la sută. Aceasta depinde concentrația de medicament și, în plus, de concentrația de α -1-acid glicoproteină (AAG). AAG este o proteină de fază acută care leagă lidocaina liberă și poate fi crescută, de exemplu, după traumatisme, intervenții chirurgicale sau arsuri, în funcție de starea fiziopatologică a pacientului. Dimpotrivă, s-a demonstrat că concentrațiile de AAG sunt scăzute la nou-născuți și la pacienții cu insuficiență hepatică, ceea ce duce la o scădere marcată a legării lidocainei de proteinele plasmatică.

Volumul de distribuție poate fi modificat la pacienții cu alte boli, de exemplu insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică sau insuficiență renală.

Metabolizare

Pe lângă distribuția lidocainei în alte compartimente (de exemplu, în lichidul cefalorahidian), medicamentul este metabolizat rapid în ficat de către monooxigenaze, în principal prin dehalchilare oxidativă, hidroxilare la nivelul inelului aromatic și hidroliza legăturii amidice. Derivații hidroxilați sunt supuși procesului de conjugare. În total, aproximativ 90 % din lidocaină este metabolizată la 4-hidroxi-2,6-xilidină, la 4-hidroxi-2,6-xilidină glucuronoconjugat și, într-o măsură mai mică, la metaboliții activi monoetil glicină xilididă (MEGX) și glicină xilididă (GX). Ultimii se pot acumula în timpul perfuziilor cu durată mai lungă sau în prezența insuficienței renale, din cauza timpului de înjumătățire mai lung al acestora, comparativ cu lidocaina.

În cazul afecțiunilor hepatice, rata metabolică poate fi redusă la 10-50 % din valoarea normală.

Rezultatele obținute cu microsomi hepatici umani și izoforme CYP umane recombinante au demonstrat că enzimele CYP1A2 și CYP3A4 sunt principalele izoforme CYP implicate în N-deetilarea lidocainei.

Fluxul sanguin hepatic pare să limiteze rata de metabolizare a lidocainei. În consecință, $t_{1/2}$ plasmatic al lidocainei și al metaboliților acesteia poate fi prelungit și se anticipează efecte semnificative asupra farmacocineticii lidocainei și dozelor necesare la pacienții cu perfuzare hepatică afectată, de exemplu după infarct miocardic acut, în prezența insuficienței cardiace, a hepatopatiilor sau a insuficienței cardiace congestive.

Eliminare

Mai puțin de 10 % din lidocaină este excretată sub formă nemodificată în urină, iar proporția rămasă este excretată sub formă de metaboliți.

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 1,5 - 2 ore la adult și de aproximativ 3 ore la nou-născut.

Tempii de înjumătățire ai metaboliților activi monoetil glicină xilididă (MEGX) și glicină xilididă (GX) sunt de 2 - 6 ore și, respectiv, de 10 ore.

Deoarece $t_{1/2}$ plasmatică ai acestora sunt mai lungi, comparativ cu cel al lidocainei, poate apărea acumularea metaboliților, în special a GX, în timpul perfuziei prelungite.

În plus, rata de eliminare depinde de pH; aceasta poate fi crescută prin acidificarea urinei. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 0,95 ml/min.

Copii și adolescenți

După efectuarea anesteziei epidurale la mamă, timpul de înjumătățire prin eliminare la nou-născut a fost de aproximativ 3 ore; după infiltrația perineală și după blocul paracervical, lidocaina a fost regăsită în urina nou-născutului timp de 48 de ore după anestezie.

$T_{1/2}$ plasmatic este de 2-3 ori mai mare la nou-născuți, din cauza unei rate mai lente de metabolizare și, în parte, a volumului de distribuție extins. Absorbția și eliminarea pot fi mai rapide la copii decât la adulți, cu toate că alte studii au sugerat că diferențele farmacocinetice (între copii și adulți) scad prin corecția pentru greutatea corporală (GC).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

În caz de **insuficiență renală**, timpul de înjumătățire plasmatică al lidocainei pare a fi nemodificat, cu excepția unei anumite acumulări a GX în timpul perfuziei cu durată de cel puțin 12 ore. Această acumulare pare a fi asociată cu administrarea medicamentului pe termen lung. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală severă, clearance-ul lidocainei a fost redus la aproximativ jumătate și timpul de înjumătățire al lidocainei a fost de aproximativ două ori mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși. Timpul de înjumătățire prin eliminare și volumul de distribuție pot apărea prelungite și, respectiv, crescute la **vârstnici** din cauza scăderii debitului cardiac și/sau a fluxului sanguin hepatic.

Sarcina și alăptarea

Lidocaina traversează bariera placentară prin difuziune simplă și ajunge la făt în câteva minute de la administrare. După administrarea epidurală, raportul dintre concentrația plasmatică fetală și cea maternă este de 0,5 - 0,7.

După infiltrație perineală și după blocare paracervicală, în sângele ombilical au fost găsite concentrații mult mai mari de lidocaină.

Fătul este capabil să metabolizeze lidocaina. Concentrațiile în sângele fetal sunt de aproximativ 60 % din concentrațiile în sângele matern. Datorită unei legări mai slabe de proteinele plasmatice în sângele fetal, concentrația de lidocaină liberă, farmacologic activă, este de 1,4 ori mai mare, comparativ cu concentrația maternă.

Lidocaina se excretă în laptele matern numai în cantități mici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra dezvoltării.

Toxicitatea după o doză unică

S-au efectuat numeroase studii privind toxicitatea acută a lidocainei la diferite specii de animale. Toxicitatea s-a manifestat sub formă de simptome ale SNC. Acestea au inclus și convulsii cu evoluție letală.

La om, concentrațiile plasmatice toxice de lidocaină care determină simptome cardiovasculare sau nervoase centrale au fost raportate ca fiind situate în intervalul 5 - 10 $\mu\text{g/l}$.

Potențial mutagen și carcinogen

Studiile de mutagenicitate cu lidocaină au evidențiat rezultate negative. Cu toate acestea, există constatări care indică faptul că un metabolit al lidocainei, 2,6-xilidina, care apare la șobolan și, posibil, de asemenea la om, ar putea fi mutagen. Efectul mutagen a fost demonstrat în testele *in vitro* la doze foarte mari, aproape toxice, de metabolit.

În prezent nu există indicații privind un efect mutagen al lidocainei.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolan cu expunere transplacentară la 2,6-xilidină și tratament ulterior cu aceeași substanță timp de 2 ani, s-a evidențiat un potențial carcinogen. Acest test extrem de sensibil a demonstrat incidența tumorilor benigne și maligne la nivelul cavității nazale (la nivel etmoidal și al turbinatelor nazale).

Relevanța acestor rezultate pentru om nu poate fi exclusă cu certitudine dacă se administrează doze mari pe perioade lungi. Cu toate acestea, având în vedere faptul că lidocaina nu se utilizează de obicei pe perioade lungi, nu se anticipează riscuri în cazul în care se utilizează în conformitate cu instrucțiunile date.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Investigațiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efecte embriotoxice sau teratogene. S-a observat numai o scădere a greutății fetale.

Atunci când lidocaina a fost administrată la femele de șobolan gestante în doze aproape la fel de mari ca dozele terapeutice maxime administrate la om, s-au observat deviații comportamentale neurologice la pui.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Clorhidratul de lidocaină este incompatibil cu soluțiile care conțin bicarbonat de sodiu, preparate injectabile care conțin amfotericină B, metohexitonă sodică, fenitoină și alte soluții alcaline.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj sigilat: 3 ani

După prima deschidere

Ambalajele odată deschise nu trebuie păstrate pentru a fi utilizate ulterior (vezi pct. 6.6). Soluția injectabilă trebuie administrată imediat după deschiderea ambalajului. A se elimina orice conținut neutilizat.

Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul administrării a fost demonstrată timp de 24 de ore atât la 25 °C cât și la 2 - 8°C, dacă se dizolvă în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5 %) până la o concentrație finală de lidocaină cuprinsă între 2 mg/ml și 5 mg/ml. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 ore la 2 – 8 °C, cu excepția situației în care diluarea are loc în condiții aseptice validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2% m/v) este furnizat în fiole din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj:

Fiole a 2 ml în ambalaje de 5, 10, 20, 50 sau 100

Fiole a 5 ml în ambalaje de 5, 10, 20, 50 sau 100

Fiole a 10 ml în ambalaje de 5, 10, 20, 50 sau 100

Fiole a 20 ml în ambalaje de 5, 10, 20, 50 sau 100

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Compatibilitate

Lidocaină Noridem 20 mg/ml (2 % m/v) poate fi diluat în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau de glucoză 50 mg/ml (5 %).

Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, incoloră și practic fără particule vizibile iar ambalajul și capacul acestuia nu sunt deteriorate.

Ambalajele sunt numai pentru o singură utilizare. A se elimina ambalajul și orice conținut neutilizat după utilizare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, Nicosia
1065
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16179/2025/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – August 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025