

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ondansetron Noridem 2 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml conține ondansetron clorhidrat dihidrat, echivalent cu 2 mg ondansetron.

Fiecare fiolă de 2 ml conține 4 mg de ondansetron.

Fiecare fiolă de 4 ml conține 8 mg de ondansetron.

Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,313 mmol (7,2 mg) sodiu per fiolă de 2 ml.

Acest medicament conține 0,626 mmol (14,4 mg) sodiu per fiolă de 4 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție apoasă limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Ondansetron este indicat pentru abordarea terapeutică a greței și vărsăturilor induse de chimioterapia citotoxică și de radioterapie. Ondansetron este indicat și pentru prevenirea și tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii.

Copii și adolescenți

Ondansetron este indicat pentru abordarea terapeutică a greței și vărsăturilor induse de chimioterapia citotoxică la copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni și 17 ani.

Ondansetron injectabil este indicat pentru prevenirea sau tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Greată și vărsături induse de chimioterapie și radioterapie (GVIC și GVIR)

Potențialul emetogen al tratamentului cancerului variază în funcție de doze și de asocierea schemelor terapeutice de chimioterapie și radioterapie utilizate. Stabilirea schemei de administrare trebuie determinată în funcție de severitatea efectului emetogen.

GVIC și GVIR la adulți

Dozele de ondansetron trebuie să fie cuprinse în intervalul de 8-32 mg pe zi și selectate după cum se indică mai jos.

Doza recomandată de Ondansetron administrată intravenos sau intramuscular este de 8 mg administrată imediat înainte de tratament.

Chimioterapie cu potențial emetogen intens

La pacienții care urmează tratament cu chimioterapie cu potențial emetogen, poate fi utilizată o doză maximă inițială de ondansetron de 16 mg administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 15 minute. Nu trebuie administrată o doză unică mai mare de 16 mg din cauza creșterii dependente de doză a riscului de prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1). Ondansetron s-a dovedit a fi la fel de eficace în următoarele scheme de tratament în primele 24 de ore de chimioterapie:

- O doză unică de 8 mg prin injecție intravenoasă lentă (în decurs de cel puțin 30 de secunde) sau prin injecție intramusculară imediat înainte de chimioterapie.
- O doză de 8 mg prin injecție intravenoasă lentă (în decurs de cel puțin 30 de secunde) sau prin injecție intramusculară imediat înainte de chimioterapie, urmată de alte două injecții intravenoase (timp de cel puțin 30 de secunde) sau de doze de 8 mg administrate intramuscular la interval de patru ore sau prin perfuzie continuă de 1 mg/oră timp de până la 24 de ore.
- O doză maximă inițială de 16 mg administrată intravenos diluată în 50-100 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9 % g/v sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.6) și administrată prin perfuzie în decurs de cel puțin 15 minute imediat înainte de chimioterapie. Doza inițială de Ondansetron poate fi urmată de administrarea suplimentară de două doze de 8 mg administrate intravenos (timp de cel puțin 30 de secunde) sau doze administrate intramuscular la interval de patru ore.

Eficacitatea Ondansetron în chimioterapia cu potențial emetogen intens poate fi crescută prin administrarea intravenoasă a unei doze unice de 20 mg fosfat sodic de dexametazonă înainte de chimioterapie.

Tratamentul oral se recomandă pentru prevenirea emezei tardive sau prelungite după primele 24 de ore. Doza orală recomandată este de 8 mg care se administrează de două ori pe zi.

Stabilirea schemei de dozare trebuie determinată în funcție de severitatea efectului emetogen.

Copii și adolescenți

GVIC la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani)

Doza pentru GVIC se poate calcula în funcție de suprafața corporală sau de greutate. Stabilirea dozei în funcție de greutate are ca rezultat doze zilnice totale mai mari comparativ cu stabilirea dozei în funcție de SC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În studiile clinice la copii și adolescenți, ondansetronul a fost administrat prin perfuzie intravenoasă diluată în 25-50 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9 % g/v sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.6) și administrată prin perfuzie timp de cel puțin 15 minute.

Nu există date din studii clinice controlate privind utilizarea ondansetronului pentru prevenirea greței și vărsăturilor induse de radioterapie la copii și adolescenți.

Stabilirea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Ondansetron trebuie administrat imediat înainte de chimioterapie ca doză unică intravenoasă de 5 mg/m². Doza unică administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

Administrarea orală a dozelor poate fi inițiată după 12 ore și poate continua timp de până la 5 zile (tabelul 1).

Doza totală într-un interval de 24 de ore (administrată în prize) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Tabelul 1: Stabilirea dozei în funcție de SC pentru GVIC (vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani)

SC	Ziua 1 ^(a,b)	Zilele 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg / m ² intravenos plus 2 mg sub formă de sirop după 12 ore	2 mg sub formă de sirop la fiecare 12 ore

$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg / m^2 intravenos plus 4 mg sub formă de sirop sau comprimat după 12 ore	4 mg sub formă de sirop sau comprimat la fiecare 12 ore
------------------------	---	--

^a Doza administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

^b Doza totală într-un interval de 24 de ore nu trebuie să depășească doza de 32 mg recomandată la adulți.

Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală

Stabilirea dozei în funcție de greutate are ca rezultat doze zilnice totale mai mari comparativ cu stabilirea dozei în funcție de SC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Ondansetron trebuie administrat în doză unică de 0,15 mg/kg imediat înainte de chimioterapie pe cale intravenoasă. Doza unică administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

În ziua 1, pot fi administrate două doze suplimentare pe cale intravenoasă la intervale de 4 ore. Administrarea dozei orale poate începe după 12 ore și poate fi continuată timp de până la 5 zile (tabelul 2).

Doza totală într-un interval de 24 de ore (administrată în prize) nu trebuie să depășească doza recomandată la adulți de 32 mg.

Tabelul 2: Stabilirea dozei în funcție de greutate pentru GVIC (vârsta între 6 luni și 17 ani)

Greutate	Ziua 1 ^(a,b)	Zilele 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg intravenos la fiecare 4 ore	2 mg sub formă de sirop la fiecare 12 ore
$> 10 \text{ kg}$	Până la 3 doze de 0,15 mg/kg intravenos la fiecare 4 ore	4 mg sub formă de sirop sau comprimat la fiecare 12 ore

^a Doza administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg.

^b Doza totală într-un interval de 24 de ore nu trebuie să depășească doza de 32 mg recomandată la adulți.

GVIC și GVIR la vârstnici

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, poate fi urmată schema terapeutică recomandată pentru adulți. Toate dozele administrate intravenos trebuie diluate în 50-100 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9 % sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.6) și administrate prin perfuzie timp de 15 minute.

La pacienții în vârstă de 75 de ani sau peste, doza inițială de Ondansetron administrată intravenos nu trebuie să depășească 8 mg. Toate dozele administrate intravenos trebuie diluate în 50-100 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9 % sau altă soluție compatibilă cu soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.6) și administrate prin perfuzie timp de 15 minute. Doza inițială de 8 mg poate fi urmată de alte două doze de 8 mg administrate prin perfuzie intravenoasă timp de 15 minute și la interval de cel puțin patru ore (vezi pct. 5.2).

Prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii (GVPO)

GVPO la adulți

Pentru prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii, doza recomandată de ondansetron este sub formă de doză unică de 4 mg administrată intramuscular sau intravenos lent la inducerea anesteziei. Pentru tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii deja instalate se recomandă administrarea unei doze unice de 4 mg intramuscular sau intravenos lent.

Copii și adolescenți

GVPO la copii și adolescenți (cu vârsta între 1 lună și 17 ani)

Pentru prevenirea GVPO la copii și adolescenți care au fost supuși unei intervenții chirurgicale sub anestezie generală, ondansetron poate fi administrată lent intravenos (timp de cel puțin 30 de secunde)

doza stabilită fiind de 0,1 mg/kg până la o doză de maxim 4 mg administrată înainte, în timpul sau după inducerea anesteziei.

Pentru tratamentul GVPO la copii și adolescenți după o intervenție chirurgicală sub anestezie generală, se poate administra Ondansetron ca o doză unică intravenos lent (timp de cel puțin 30 de secunde) doza stabilită fiind de 0,1 mg/kg până la o doză de maxim 4 mg.

Vârstnici

Experiența este limitată în ceea ce privește utilizarea ondansetronului pentru prevenirea și tratamentul GVPO la persoanele vârstnice totuși ondansetronul este bine tolerat de către pacienții de peste 65 de ani tratați prin chimioterapie.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor zilnice, a frecvenței de administrare a dozelor sau a căii de administrare.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Clearance-ul ondansetronului este redus semnificativ și timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit semnificativ la pacienții cu afectare moderată sau severă a funcției hepatice. La acești pacienți nu trebuie depășită o doză zilnică totală de 8 mg administrată intravenos sau pe cale orală.

Pacienți cu metabolizare lentă a sparteinei/debrisochinei

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ondansetronului nu se modifică la pacienții cu metabolizare lentă a sparteinei și debrisochinei. În consecință, la acești pacienți, administrarea repetată nu va duce la niveluri de expunere la medicament diferite față de cele ale populației generale. Nu este necesară ajustarea dozelor zilnice sau a frecvenței de administrare a dozelor.

4.3 Contraindicații

Pe baza raportărilor privind hipotensiunea arterială profundă și pierderea cunoștinței când ondansetronul a fost administrat în asociere cu clorhidratul de apomorfina, utilizarea în asociere cu apomorfina este contraindicată (vezi pct. 4.5).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la pacienții care au prezentat hipersensibilitate la alți antagoniști selectivi ai receptorilor 5HT₃. Evenimentele respiratorii trebuie tratate simptomatic și medicii clinicieni trebuie să acorde o atenție specială acestora ca precursori ai reacțiilor de hipersensibilitate.

Ondansetronul prelungeste intervalul QT în funcție de doză (vezi pct. 5.1). În plus, ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienții care utilizau ondansetron. Evitați administrarea ondansetronului la pacienții cu sindrom QT lung congenital. Ondansetronul trebuie administrat cu precauție la pacienții care au sau pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, inclusiv la pacienții cu tulburări electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii, tulburări de conducere și la pacienții care iau antiaritmice, blocante beta-adrenergice sau alte medicamente care duc la prelungirea intervalului QT sau la anomalii electrolitice.

Au fost raportate cazuri de ischemie miocardică la pacienții tratați cu ondansetron. La unii pacienți, în special în cazul administrării intravenoase, simptomele au apărut imediat după administrarea ondansetronului. Pacienții trebuie avertizați despre semnele și simptomele ischemiei miocardice.

Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea ondansetronului.

Au existat raportări după punerea pe piață care au descris pacienți cu sindrom serotoninergic (incluzând status mental modificat, instabilitate vegetativă și tulburări neuromusculare) după utilizarea concomitentă a ondansetronului și a altor medicamente serotoninergice [inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

(ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)]. Dacă tratamentul concomitent cu ondansetron și alte medicamente serotonergice este justificat clinic, se recomandă ținerea sub observație a pacientului.

Deoarece este un fapt cunoscut că ondansetronul crește durata tranzitului prin colon, pacienții cu semne de ocluzie intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare.

La pacienții cu adenotonsilectomie, prevenirea greței și vărsăturilor cu ondansetron poate masca hemoragii oculte. Prin urmare, acești pacienți trebuie urmăriți cu atenție după administrarea de ondansetron.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe fiolă, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

Copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți tratați cu ondansetron în asociere cu medicamente chimioterapice hepatotoxice trebuie monitorizați cu atenție cu privire la afectarea funcției hepatice.

Greață și vărsături induse de chimioterapie

Când doza se calculează pe baza raportului mg/kg și se administrează trei doze la intervale de 4 ore, doza zilnică totală va fi mai mare decât în cazul administrării unei doze unice de 5 mg/m² urmată o doză administrată oral. Eficacitatea comparativă a acestor scheme de dozare diferite nu a fost investigată în studii clinice. Compararea între studiile existente indică o eficacitate asemănătoare pentru ambele scheme (vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există dovezi că ondansetronul induce sau inhibă metabolizarea altor medicamente care sunt administrate de obicei concomitent. Studii specifice au demonstrat că nu există interacțiuni atunci când ondansetronul este administrat în asociere cu alcool etilic, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfină, lidocaină, tiopental sau propofol.

Ondansetronul este metabolizat la nivel hepatic de mai multe enzime ale citocromului P-450: CYP3A4, CYP2D6 și CYP1A2. Datorită numărului mare de enzime metabolice capabile să metabolizeze ondansetronul, inhibarea sau activitatea redusă a uneia dintre enzime (de exemplu, deficitul genetic de CYP2D6) este în mod normal compensată de alte enzime și trebuie să producă o modificare mică sau nesemnificativă a clearance-ului total al ondansetronului sau a dozei necesare.

Se recomandă prudență atunci când se administrează ondansetron concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT și/sau provoacă tulburări electrolitice (vezi pct. 4.4).

Utilizarea ondansetronului în asociere cu medicamente care prelungesc intervalul QT poate determina prelungirea suplimentară a intervalului QT. Utilizarea concomitentă a ondansetronului cu medicamente cardiotoxice (de exemplu, antraciline, cum ar fi doxorubicină, daunorubicină sau trastuzumab), antibiotice (cum ar fi eritromicină), antifungice (cum ar fi ketoconazol), antiaritmice (cum ar fi amiodaronă) și beta-blocante (cum ar fi atenolol sau timolol) poate crește riscul de aritmii (vezi pct. 4.4).

Medicamente serotonergice (de exemplu, ISRS și IRSN): Au existat raportări după punerea pe piață care au descris pacienți cu sindrom serotonergic (incluzând status mental modificat, instabilitate vegetativă și tulburări neuromusculare) după utilizarea concomitentă a ondansetronului și a altor medicamente serotonergice (inclusiv ISRS și IRSN) (vezi pct. 4.4).

Apomorfina: Pe baza raportărilor privind hipotensiunea arterială profundă și pierderea cunoștinței când ondansetronul a fost administrat în asociere cu clorhidratul de apomorfina, utilizarea în asociere cu apomorfina este contraindicată.

Fenitoină, carbamazepină și rifampicină: La pacienții tratați cu inductori puternici ai CYP3A4 (adică fenitoină, carbamazepină și rifampicină), clearance-ul oral al ondansetronului a crescut, iar concentrațiile sangvine ale ondansetron au scăzut.

Tramadol: Datele din studii de mică amplitudine arată că ondansetronul poate reduce efectul analgezic al tramadolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea unei metode contraceptive.

Sarcina

Pe baza experienței la om din studiile epidemiologice, ondansetronul este suspectat că poate provoca malformații orofaciale când se administrează în primul trimestru de sarcină.

Într-un studiu de cohortă care a inclus 1,8 milioane de femei gravide, utilizarea ondansetronului în primul trimestru de sarcină a fost asociată cu un risc crescut de fisuri orale [3 cazuri suplimentare la 10 000 de femei tratate; risc relativ ajustat 1,24 (ÎI 95 % 1,03-1,48)].

Studiile epidemiologice disponibile asupra malformațiilor cardiace arată rezultate contradictorii.

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. Ondansetronul nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină.

Test de sarcină

Existența sarcinii trebuie verificată la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de începerea tratamentului cu ondansetron.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția ondansetronului/metaboliților acestuia în laptele uman sau a efectelor ondansetronului asupra lactației. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția ondansetronului/metaboliților acesteia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Ondansetron nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există informații privind efectele ondansetron asupra fertilității la om.

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

Ondansetron nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

La testarea psihomotorie, ondansetronul nu afectează performanțele și nici nu are efect sedativ. Farmacologia ondansetronului nu prevede efecte negative asupra unor astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Evenimentele foarte frecvente, frecvente și mai puțin frecvente au fost determinate în general pe baza datelor din studiile clinice. A fost luată în considerare incidența raportată la grupul la care s-a administrat placebo. Evenimentele rare și foarte rare au fost determinate în general, pe baza datelor din raportările spontane de după punerea pe piață.

Se estimează următoarele frecvențe la dozele standard recomandate de ondansetron. Profilurile reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate imediată, uneori severe, inclusiv anafilaxie.
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee.
Mai puțin frecvente:	Convulsii, tulburări de mișcare (inclusiv reacții extrapiramidale, cum ar fi reacții distonice, criză oculogiră și dischinezie) ⁽¹⁾ .
Rare:	Amețeală, preponderent în cazul administrării intravenoase rapide.
Tulburări oculare	
Rare:	Tulburări de vedere tranzitorii (de exemplu, vedere încețoșată), preponderent în cazul administrării intravenoase rapide.
Foarte rare:	Tulburări de vedere tranzitorii, preponderent în cazul administrării intravenoase. ⁽²⁾
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Aritmii, durere toracică cu sau fără denivelarea segmentului ST, bradicardie.
Rare:	Prelungirea intervalului QTc (inclusiv torsada vârfurilor).
Cu frecvență necunoscută:	Ischemie miocardică (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Senzație de căldură sau hiperemie facială.
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Sughit.
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Constipație.
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Creșteri asimptomatice ale valorilor testelor funcției hepatice ⁽³⁾ .
Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat	
Foarte rare:	Erupții cutanate toxice, inclusiv necroliză epidermică toxică.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Reacții localizate la nivelul locului de administrare intravenoase

¹. Observate fără dovezi definitive ale unor sechele clinice persistente.

². Majoritatea cazurilor de orbire raportate s-au remis în decurs de 20 de minute. Cei mai mulți pacienți au fost tratați cu medicamente chimioterapice care includeau cisplatină. Unele cazuri de orbire tranzitorie au fost raportate ca fiind de etiologie corticală.

³. Aceste evenimente au fost observate frecvent la pacienții tratați cu chimioterapie cu cisplatină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Experiența este limitată în ceea ce privește supradozajul cu ondansetron. În majoritatea cazurilor, simptomele au fost similare celor raportate deja la pacienții tratați cu dozele recomandate (vezi pct. 4.8). Manifestările raportate includ tulburări de vedere, constipație severă, hipotensiune arterială și un episod vasovagal cu bloc AV de gradul II tranzitoriu.

Ondansetronul prelungește intervalul QT în funcție de doză. Se recomandă monitorizarea ECG în cazuri de supradozaj.

Copii și adolescenți

Au fost raportate cazuri la copii și adolescenți compatibile cu sindromul serotoninergic, după administrarea orală inadecvată a unor supradoze de ondansetron (estimând ingerarea a peste 4 mg/kg), la sugari și copii cu vârsta între 12 luni și 2 ani.

Tratament

Nu există un antidot specific pentru ondansetron, prin urmare în cazul suspiciunilor de supradozaj, trebuie administrată terapie simptomatică și de susținere, în funcție de situație.

Abordarea terapeutică ulterioară trebuie să fie conformă cu indicațiilor clinice sau conformă cu recomandărilor centrului național de informare toxicologică, acolo unde există.

Nu se recomandă utilizarea ipecacuana pentru tratamentul supradozajului cu ondansetron întrucât este puțin probabil ca pacienții să răspundă din cauza acțiunii antiemetice a ondansetronului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice, antagoniști ai serotoninei (5-HT₃), codul ATC: A04AA01.

Mecanism de acțiune

Ondansetron este un antagonist puternic, foarte selectiv, al receptorilor 5HT₃. Nu se cunoaște modul exact de acțiune în controlul greței și vărsăturilor. Medicamentele chimioterapice și radioterapia pot induce eliberarea de 5HT în intestinul subțire, cu

inițierea unui reflex vomitiv prin activarea terminațiilor vagale prin intermediul receptorilor 5HT₃.

Ondansetronul blochează inițierea acestui reflex. Activarea terminațiilor vagale poate cauza, de asemenea, eliberarea de 5HT la nivelul ariei postrema, localizată în peretele celui de-al patrulea ventricul, iar această acțiune poate contribui la inducerea emezei printr-un mecanism central. Astfel, efectul ondansetronului în abordarea terapeutică a greței și vărsăturilor induse de chimioterapia citotoxică și radioterapie este determinat probabil de antagonismul la nivelul receptorilor 5HT₃ atât pentru neuronii localizați periferic, cât și pentru neuronii de la nivelul sistemului nervos central.

Mecanismele de acțiune în cazul greței și vărsăturilor postoperatorii nu sunt cunoscute, dar pot exista căi comune cu cele din cazul greței și vărsăturilor induse de medicamente citotoxice.

Ondansetronul nu modifică concentrația plasmatică a prolactinei.

Prelungirea intervalului QT

Efectul ondansetronului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu încrucișat, dublu orb, randomizat, controlat cu placebo și cu substanță activă (moxifloxacină), efectuat la 58 de adulți sănătoși, bărbați și femei. Dozele de ondansetron de 8 mg și 32 mg au administrate prin perfuzie intravenoasă timp de 15 minute. La doza maximă testată de 32 mg, diferența medie maximă (limita superioară a ÎI 90 %) a QTcF față de placebo, după corecția de bază, a fost de 19,6 (21,5) ms. La doza minimă testată de 8 mg, diferența medie maximă (limita superioară a ÎI 90 %) a QTcF față de placebo, după corecția de bază, a fost de 5,8 (7,8) ms. În cadrul acestui studiu, nu au existat măsurători QTcF

mai mari de 480 ms și nicio prelungire a QTcF nu a depășit 60 ms. Nu s-au observat modificări semnificative în ceea ce privește intervalele PR sau QRS măsurate electrocardiografic.

Copii și adolescenți

Greată și vărsături induse de chimioterapie

Eficacitatea ondansetronului în controlul emezei și al greței induse de chimioterapia antineoplazică a fost evaluată într-un studiu dublu orb, randomizat, efectuat la 415 pacienți cu vârsta între 1 și 18 ani (S3AB3006). În zilele de chimioterapie, pacienților li s-au administrat fie ondansetron 5 mg/m² intravenos și ondansetron 4 mg oral după 8-12 ore, fie ondansetron 0,45 mg/kg intravenos și placebo oral după 8-12 ore. Post-chimioterapie, la ambele grupuri s-a administrat ondansetron 4 mg sub formă de sirop, de două ori pe zi, timp de 3 zile. Controlul complet al emezei în ziua cea mai dificilă de chimioterapie a fost de 49 % (doza de ondansetron de 5 mg/m² administrată intravenos și de 4 mg administrată oral) și de 41 % (în cazul administrării dozei de 0,45 mg/kg intravenos și placebo oral). Post-chimioterapie, la ambele grupuri s-a administrat ondansetron 4 mg sub formă de sirop, de două ori pe zi, timp de 3 zile. Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește incidența totală sau natura reacțiilor adverse.

Un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo (S3AB4003), efectuat la 438 pacienți cu vârsta între 1 și 17 ani a demonstrat controlul complet al emezei în ziua cea mai dificilă de chimioterapie la:

- 73 % dintre pacienți, când ondansetronul a fost administrat intravenos la o doză de 5 mg/m² împreună cu o doză de dexametazonă de 2-4 mg administrată oral;
- 71% dintre pacienți, când ondansetronul a fost administrat sub formă de sirop la o doză de 8 mg împreună cu o doză de dexametazonă de 2-4 mg administrată oral, în zilele de chimioterapie.

Post-chimioterapie, la ambele grupuri s-a administrat ondansetron 4 mg sub formă de sirop, de două ori pe zi, timp de 2 zile. Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește incidența sau natura reacțiilor adverse.

Eficacitatea ondansetronului la 75 de copii cu vârsta între 6 și 48 de luni a fost investigată într-un studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A40320). La toți copiii s-au administrat intravenos trei doze de ondansetron de 0,15 mg/kg, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei și apoi la 4 ore și la 8 ore de la prima doză. S-a obținut controlul complet al emezei la 56 % dintre pacienți.

Un alt studiu deschis, non-comparativ, cu un singur braț de tratament (S3A239) a investigat eficacitatea unei doze de ondansetron de 0,15 mg/kg administrată intravenos, urmată de administrarea orală a două doze de ondansetron de 4 mg la copii cu vârsta < 12 ani și de 8 mg pentru copii cu vârsta ≥ 12 ani (număr total de copii și adolescenți n = 28). S-a obținut controlul complet al emezei la 42 % dintre pacienți.

Greată și vărsături postoperatorii

Eficacitatea unei doze unice de ondansetron în prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii a fost investigată într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la 670 de copii cu vârsta între 1 și 24 de luni (vârsta post-concepție ≥ 44 de săptămâni, greutate ≥ 3 kg). Pacienții incluși în studiu au fost programați pentru a fi supuși unor intervenții chirurgicale electivă, sub anestezie generală și care aveau statusul ASA ≤ III. A fost administrată o doză unică de ondansetron de 0,1 mg/kg în primele cinci minute de la inducerea anesteziei. Procentul pacienților care au prezentat cel puțin un episod emetic în cursul perioadei de evaluare de 24 de ore (ITT) a fost mai mare la pacienții din grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu cei la care s-a administrat ondansetron (28 % față de 11 %, p < 0,0001).

Patru studii dublu orb, controlate cu placebo, au fost efectuate la 1469 pacienți, băieți și fete (cu vârsta între 2 și 12 ani), care au fost supuși anesteziei generale. Pacienții au fost distribuiți aleatoriu fie în grupul cu administrare intravenoasă de doze unice de ondansetron (0,1 mg/kg pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea de cel mult 40 kg, 4 mg pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea peste 40 kg; număr de pacienți = 735), fie în grupul cu administrare de placebo (număr de pacienți = 734). Medicamentul de studiu a fost administrat timp de cel puțin 30 de secunde, imediat înainte sau după

inducerea anesteziei. Ondansetronul a fost semnificativ mai eficace decât placebo în prevenirea greții și vărsăturilor. Rezultatele acestor studii sunt sintetizate în tabelul 3.

Tabelul 3: Prevenirea și tratamentul greții și vărsăturilor postoperatorii la copii și adolescenți – răspunsul la tratament timp de 24 de ore

Studiu	Criteriu de evaluare	Ondansetron (%)	Placebo (%)	Valoarea p
S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	fără greață	64	51	0,004
S3GT11	fără emeză	60	47	0,004

RC = fără episoade de emeză, intervenții de salvare sau întreruperi ale administrării

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuția ondansetronului după administrarea orală, intramusculară și intravenoasă la adulți este similară, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 3 ore și cu un volum de distribuție la starea de echilibru de aproximativ 140 l. Expunerea sistemică echivalentă este atinsă după administrarea intramusculară și intravenoasă a ondansetronului.

Ondansetron nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (70-76 %). Ondansetronul este eliminat din circulația sistemică preponderent prin metabolizare hepatică, prin intermediul căilor enzimice multiple. Mai puțin de 5 % din doza absorbită este excretată nemodificată în urină. Absența enzimei CYP2D6 (polimorfism pentru debrisochină) nu influențează farmacocinetica ondansetronului. Proprietățile farmacocinetice ale ondansetronului nu se modifică la administrarea de doze repetate. Studiile efectuate la voluntari vârstnici sănătoși au demonstrat o creștere ușoară, dar nesemnificativă din punct de vedere clinic, asociată cu vârsta și atât a biodisponibilității orale, cât și a timpului de înjumătățire al ondansetronului.

Diferențe în funcție de sex au fost demonstrate în ceea ce privește distribuția ondansetronului, femeile prezentând o viteză și un grad de absorbție mai mari după o doză administrată oral, precum și un clearance sistemic și un volum de distribuție reduce (ajustate în funcție de greutate).

Copii și adolescenți

La pacienții copii cu vârsta între 1 și 4 luni (n = 19) care au fost supuși unor intervenții chirurgicale, clearance-ul corectat în funcție de greutate a fost cu aproximativ 30 % mai lent decât la pacienții cu vârsta între 5 și 24 de luni (n = 22), dar comparabil cu cel observat la pacienții cu vârsta între 3 și 12 ani. Timpul de înjumătățire la populația de pacienți cu vârsta între 1 și 4 luni a fost în medie de 6,7 ore comparativ cu 2,9 ore la pacienții din grupele de vârstă 5-24 luni și 3-12 ani. Diferențele parametrilor farmacocinetici la populația de pacienți cu vârsta între 1 și 4 luni poate fi parțial explicată prin procentul mai mare al cantității totale de apă în corp la nou-născuți și sugari și un volum de distribuție mai mare al medicamentelor solubile în apă, cum este ondansetronul.

La pacienții copii cu vârsta între 3 și 12 ani care au fost supuși unor intervenții chirurgicale electivă, cu anestezie generală, valorile absolute atât pentru clearance, cât și pentru volumul de distribuție al ondansetronului au fost reduce, în comparație cu valorile observate la pacienții adulți. Ambii parametri au crescut liniar în funcție de greutate și, la vârsta de 12 ani, valorile au fost apropiate de cele observate la adulții tineri. Când valorile referitoare la clearance și la volumul de distribuție au fost corectate în funcție de greutatea corporală, valorile pentru acești parametri au fost similare la diferite grupe de vârstă. Utilizarea dozelor stabilite pe baza greutății compensează modificările asociate cu vârsta și este eficientă pentru normalizarea expunerii sistemice la pacienții copii și adolescenți.

Analiza farmacocinetică populațională a fost efectuată la 428 de subiecți (pacienți cu cancer, pacienți supuși unor intervenții chirurgicale și voluntari sănătoși), cu vârsta între 1 lună și 44 de ani, după administrarea intravenoasă de ondansetron. Pe baza acestei analize, expunerea sistemică (ASC) la ondansetron după administrarea orală sau intravenoasă la copii și adolescenți a fost comparabilă cu cea observată la adulți, cu excepția sugarii cu vârsta de 1-4 luni. Volumul de distribuție a fost asociat cu

vârsta și a fost mai mic în cazul adulților decât în cazul sugarilor și al copiilor. Clearance-ul a fost asociat cu greutatea și nu cu vârsta, cu excepția sugarilor cu vârsta de 1-4 luni. Este dificil de concluzionat dacă a existat o reducere suplimentară a clearance-ului asociată cu vârsta la sugarii cu vârsta de 1-4 luni sau este pur și simplu o variabilitate inerentă dat fiind numărul mic de subiecți studiați din această grupă de vârstă. Deoarece pacienților cu vârsta mai mică de 6 luni li se va administra doar o doză unică în indicația GVPO, este improbabil ca un clearance scăzut să fie relevant din punct de vedere clinic.

Vârșnici

Studiile precoce de fază I efectuate la voluntari vârstnici sănătoși au demonstrat o scădere ușoară a clearance-lui asociată cu vârsta și o creștere a timpului de înjumătățire al ondansetronului. Cu toate acestea, variabilitatea mare la nivelul indivizilor a dus la o suprapunere considerabilă a parametrilor farmacocinetici la subiecții tineri (< 65 ani) și la subiecții vârstnici (≥ 65 ani) și nu s-au observat diferențe generale privind siguranța și eficacitatea între pacienții cu cancer tineri și cei vârstnici incluși în studiile clinice GVIC care să susțină recomandarea de utilizare a unor doze diferite la pacienții vârstnici.

Pe baza unor concentrații plasmatiche ale ondansetronului și modelări expunere/răspuns mai recente, se anticipează un efect mai mare asupra QTcF la pacienții ≥ 75 ani, comparativ cu adulții tineri.

Informații specifice privind dozele sunt furnizate pentru pacienții cu vârsta peste 65 de ani și peste 75 ani pentru administrarea intravenoasă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 15-60 ml/min), atât eliminarea sistemică, cât și volumul de distribuție sunt reduse, ceea ce duce la o creștere ușoară, dar clinic nesemnificativă, a timpului de înjumătățire prin eliminare (5,4 ore). Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală severă care au necesitat hemodializă în mod regulat (studiu efectuat între ședințele de dializă) a arătat că farmacocinetica ondansetronului rămâne în esență nemodificată.

Insuficiență hepatică

La pacienți cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul sistemic al ondansetronului este redus considerabil, cu prelungirea timpilor de înjumătățire prin eliminare (15 până la 32 de ore) și o biodisponibilitate orală care se apropie de 100% din cauza metabolizării presistemice reduse.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu efectuat pe canale de ioni cardiace umane clonate a demonstrat că ondansetronul poate afecta repolarizarea cardiacă prin blocarea canalelor de potasiu hERG în concentrații relevante din punct de vedere clinic. În cadrul unui studiu aprofundat cu privire la intervalul QT efectuat la persoane înrolate în mod voluntar, s-a observat prelungirea dependentă de doză a intervalului QT (vezi pct. 5.1). În studiile embrio-fetale efectuate la șobolani și iepuri, animalelor gestante le-au fost administrate doze de ondansetron pe cale orală de până la 15 mg/kg/zi și respectiv 30 mg/kg/zi, în perioada de organogeneză. Cu excepția unei ușoare reduceri a creșterii în greutate a femelelor de iepure gestante, nu au existat efecte semnificative ale ondansetronului asupra animalelor gestante sau asupra dezvoltării puilor. La doze de 15 mg/kg/zi la șobolani și de 30 mg/kg/zi la iepuri, doza maternă a fost de aproximativ 6 și 24 de ori mai mare decât doza maximă cu administrare orală de 24 mg/zi recomandată la om, bazată pe suprafața corporală. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării pre și postnatale, la femelele gestante s-au administrat oral doze de ondansetron de până la 15 mg/kg/zi din ziua 17 a sarcinii până în ziua 21 după fătare. Cu excepția unei ușoare reduceri a creșterii în greutatea maternă, nu s-au înregistrat efecte asupra femelelor gestante sau asupra dezvoltării pre sau postnatale a puilor, inclusiv performanța reproductivă la împerechere a generației F1. La o doză de 15 mg/kg/zi la șobolani, doza maternă a fost de aproximativ de 6 ori mai mare decât doza maximă cu administrare orală de 24 mg/zi recomandată la om, bazată pe SC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Ondansetron Noridem injectabil nu trebuie administrat în aceeași seringă sau perfuzie cu niciun alt medicament. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole din sticlă: 3 ani
Fiole din plastic ambalate individual în blister din Al: 3 ani
Fiole din plastic ambalate în plic protector: 3 ani
După prima deschidere a plicului protector pentru fiolele din plastic: 4 luni

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore, la temperaturi de 25 °C, și timp de 36 de ore la frigider (2-8 °C). Diluțiile de ondansetron injectabil în fluide compatibile perfuzabile intravenoase sunt stabile în condiții de lumină normală de cameră sau la lumina zilei pentru cel puțin de 24 ore, prin urmare nu este necesară protecția de lumină în timpul perfuziei.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere sau de diluție nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din Polipropilenă sigilate cu un vârf twist-off, conținând 2 ml sau 4 ml soluție injectabilă.
Fiolele din Polipropilenă sunt ambalate individual în blister din aluminiu și în cutie din carton sau benzi de câte 5 fiole sunt ambalate într-un plic protector în interiorul cutiei din carton.

Fiole din sticlă (tip I) transparentă și incoloră, conținând 2 ml sau 4 ml soluție injectabilă.
Fiolele din sticlă sunt ambalate în cutii din plastic în interiorul cutiilor din carton.

Mărimi ambalaj:

Cutii cu 5, 10 sau 50 de fiole din polipropilenă, conținând 2 ml soluție injectabilă.

Cutii cu 5, 10 sau 50 de fiole din polipropilenă, conținând 4 ml soluție injectabilă.

Cutii cu 5, 10 sau 50 fiole din polipropilenă, ambalate într-un plic protector, conținând 2 ml soluție injectabilă.

Cutii cu 5, 10 sau 50 fiole din polipropilenă, ambalate într-un plic protector, conținând 4 ml soluție injectabilă.

Cutii cu 5 fiole din sticlă, conținând 2 ml soluție injectabilă.

Cutii cu 5 fiole din sticlă, conținând 4 ml soluție injectabilă.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ondansetron Noridem nu trebuie autoclavat.

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

Compatibilitatea cu fluidele cu administrare intravenoasă

Ondansetron injectabil trebuie amestecat numai cu soluțiile perfuzabile care sunt recomandate:

Diluant	Concentrația de ondansetron rezultată
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 % g/v	0,16 mg/ml
Soluție perfuzabilă de glucoză 5 % g/v	0,16 mg/ml
Soluție perfuzabilă de manitol 10 % g/v	0,16 mg/ml
Soluție perfuzabilă Ringer	0,16 mg/ml
Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 0,3 % g/v și clorură de sodiu 0,9 % g/v	0,16 mg/ml
Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 0,3 % g/v și glucoză 5 % g/v	0,16 mg/ml

În conformitate cu bunele practici farmaceutice, soluțiile diluate de Ondansetron Noridem injectabil în fluide pentru administrare intravenoasă trebuie efectuată la momentul administrării perfuziei. Cu toate acestea, s-a demonstrat că soluțiile diluate de ondansetron în flacoane de polietilenă cu următoarele fluide pentru perfuzie intravenoasă se menține stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei (25 ±2°C) sau timp de 36 de ore la frigider (2-8 °C).

Compatibilitatea cu alte medicamente

Ondansetron Noridem poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă la 1 mg/oră, de exemplu dintr-o pungă de perfuzie sau injectomat. Următoarele medicamente pot fi administrate prin conectorul Y al setului de administrare al unei perfuzii pentru concentrații de ondansetron de 16-160 micrograme/ml (de exemplu, 8 mg/500 ml și respectiv 8 mg/50 ml):

Cisplatină:

Concentrații de până la 0,48 mg/ml (de exemplu, 240 mg în 500 ml) pot fi administrate timp de una până la opt ore.

5-Fluorouracil:

Concentrații de până la 0,8 mg/ml (de exemplu, 2,4 g în 3 litri sau 400 mg în 500 ml) pot fi administrate la un debit de cel puțin 20 ml pe oră (480 ml în 24 de ore). Concentrațiile mai mari de 5-fluorouracil pot cauza precipitarea ondansetronului. Perfuzia de 5-fluorouracil poate conține până la 0,045 % g/v clorură de magneziu, în plus față de alți excipienți dovediți a fi compatibili.

Carboplatină:

Concentrații în intervalul 0,18 mg/ml până la 9,9 mg/ml (de exemplu, 90 mg în 500 ml până la 990 mg în 100 ml), pot fi administrate timp de zece minute până la o oră.

Etoposidă:

Concentrații în intervalul 0,14 mg/ml până la 0,25 mg/ml (de exemplu, 70 mg în 500 ml până la 250 mg în 1 l), pot fi administrate timp de treizeci de minute până la o oră.

Ceftazidimă:

Doze în intervalul 250 mg până la 2000 mg reconstituite cu apă pentru soluții injectabile conform recomandărilor producătorului (de exemplu, 2,5 ml pentru 250 mg și 10 ml pentru 2 g ceftazidimă) și administrate ca bolus intravenos timp de aproximativ cinci minute.

Ciclofosfamidă:

Doze în intervalul 100 mg până la 1 g reconstituite cu apă pentru soluții injectabile, 5 ml la 100 mg ciclofosfamidă, conform recomandărilor producătorului, și administrate ca bolus intravenos timp de aproximativ cinci minute.

Doxorubicină:

Doze în intervalul 10-100 mg reconstituite cu apă pentru soluții injectabile, 5 ml la 10 mg doxorubicină, conform recomandărilor producătorului, și administrate ca bolus intravenos timp de aproximativ 5 minute.

Dexametazonă:

Fosfatul sodic de dexametazonă 20 mg poate fi administrat prin injecție intravenoasă lentă timp de 2-5 minute prin intermediul conectorului Y al unui set de perfuzie care asigură 8 sau 16 mg de ondansetron diluat în 50-100 ml din următoarele fluide perfuzabile:

- Clorură de sodiu 0,9 % g/v

- Glucoză 5 % g/v

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 % g/v și glucoză 5 % g/v timp de aproximativ 15 minute.

S-a demonstrat că datorită compatibilității dintre fosfatul sodic de dexametazonă și ondansetron este susținută administrarea acestor medicamente prin același set de administrare a perfuziei rezultând concentrații corespunzătoare intervalului 32 micrograme-2,5 mg/ml pentru fosfatul sodic de dexametazonă și 8 micrograme-1 mg/ml pentru ondansetron.

Ondansetronul Noridem nu trebuie administrat în aceeași seringă sau perfuzie cu niciun alt medicament.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16363/2025/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2026.